

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 381 234**

(51) Int. Cl.:

C07D 413/04	(2006.01)	C07D 417/14	(2006.01)
A61K 31/47	(2006.01)	C07D 491/06	(2006.01)
A61K 31/4709	(2006.01)		
A61K 31/538	(2006.01)		
A61P 31/18	(2006.01)		
C07D 215/02	(2006.01)		
C07D 405/04	(2006.01)		
C07D 405/14	(2006.01)		
C07D 413/14	(2006.01)		
C07D 417/12	(2006.01)		

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **08848765 .7**

(96) Fecha de presentación: **03.11.2008**

(97) Número de publicación de la solicitud: **2220076**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **25.08.2010**

(54) Título: **Inhibidores de la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana**

(30) Prioridad:

15.11.2007 US 988327 P

(73) Titular/es:

Gilead Sciences, Inc.
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.05.2012

(72) Inventor/es:

TSANTRIZOS, Youla S.;
BAILEY, Murray D.;
BILODEAU, François;
CARSON, Rebekah J.;
FADER, Lee;
HALMOS, Teddy;
KAWAI, Stephen;
LANDRY, Serge;
LAPLANTE, Steven y
SIMONEAU, Bruno

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.05.2012

(74) Agente/Representante:

Carpintero López, Mario

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana

Solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica los beneficios del documento de Estados Unidos con Nº de Serie 60/988327, presentado el 15 de noviembre de 2007, que se incorpora al presente documento por referencia.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos, composiciones y procedimientos para el tratamiento de una infección por virus de la inmunodeficiencia humana, VIH. En particular, la presente invención proporciona nuevos inhibidores de la replicación del VIH, composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de este tipo y procedimientos para usar estos compuestos en el tratamiento de una infección por VIH. Más específicamente, la presente invención proporciona nuevos inhibidores de la enzima integrasa del VIH, composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de este tipo y se refiere a procedimientos de uso de estos compuestos para reducir la replicación del VIH y en el tratamiento de una infección por VIH.

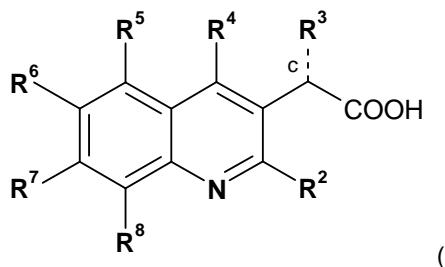
Antecedentes de la invención

El síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es provocado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en particular la cepa VIH-1. La mayoría de las terapias aprobadas actualmente para la infección por VIH se dirigen a las enzimas transcriptasa inversa viral y proteasa. Adicionalmente, hay un fármaco aprobado que se dirige al gp41 para inhibir la entrada vírica y un fármaco aprobado que se dirige a la enzima integrasa. Dentro de las clases de inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de proteasa, la resistencia del VIH a los fármacos existentes es un problema. Por lo tanto, es importante descubrir y desarrollar nuevos compuestos antirretrovirales.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una nueva serie de compuestos con actividad inhibidora contra la replicación del VIH. Además, compuestos representativos de la invención tienen actividad como inhibidores en un ensayo de replicación del VIH basado en células. Otros objetos adicionales de la presente invención surgen para un especialista en la técnica a partir de la discrepancia y los ejemplos siguientes. Los compuestos de la presente invención tienen afinidad por la enzima integrasa del VIH. Por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden usar para inhibir la actividad de la integrasa del VIH y pueden usarse para reducir la replicación del VIH.

Un aspecto de la invención proporciona un isómero, racemato, enantiómero o diastereoisómero de un compuesto de fórmula (I):



30

en la que

R² se selecciona de:

a) alquenilo (C₂₋₆), alquinilo (C₂₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, **Het**, halo, nitro o ciano;

35

b) -C(=O)-R¹¹, -C(=O)-O-R¹¹, -S-R¹¹, -SO-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -alquileno (C₁₋₆)-R¹¹, -alquileno (C₁₋₆)-C(=O)-R¹¹, -alquileno (C₁₋₆)-C(=O)-O-R¹¹, -alquileno (C₁₋₆)-O-R¹¹, -alquileno (C₁₋₆)-S-R¹¹, -alquileno (C₁₋₆)-SO-R¹¹ o -alquileno (C₁₋₆)-SO₂-R¹¹;

en las que R¹¹ en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), alquinilo (C₂₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo y **Het**;

40

y

en la que cada uno de arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno

independientemente seleccionado de

- i) halo, oxo, tioxo, alquenilo (C_{2-6}), haloalquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6})-, -OH, -Oalquilo (C_{1-6}), -Ohaloalquilo (C_{1-6}), -SH, -Salquilo (C_{1-6}), -SOalquilo (C_{1-6}), -SO₂alquilo (C_{1-6}), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHalquilo (C_{1-4}), -C(=O)-N(alquilo (C_{1-4}))₂, -C(=O)-arilo, -C(=O)-**Het**, NH₂, -NHalquilo (C_{1-6}) y -N(alquilo (C_{1-6}))₂;
- ii) alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido con -OH, -O-haloalquilo (C_{1-6}) o -O-alquilo (C_{1-6}); y
- iii) arilo o **Het**, donde cada uno de los grupos arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C_{1-6}) o COOH; y

5

c) -O-R^{8a}

en la que R^{8a} se selecciona de H, alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{2-6}), haloalquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), arilo y **Het**;

15

d) -N(R⁹)R¹⁰, -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -SO₂-N(R⁹)R¹⁰, -alquieno (C_{1-6})-N(R⁹)R¹⁰, -alquieno (C_{1-6})-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -alquieno (C_{1-6})-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰ o -alquieno (C_{1-6})-SO₂-N(R⁹)R¹⁰, en las que

20

R⁹ en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo (C_{1-6}) y cicloalquilo (C_{3-7}); y

R¹⁰ en cada caso se selecciona independientemente de R¹¹, -alquieno o (C_{1-6})-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹; en las que R¹¹ y R⁹ son como se han definido antes; o

25

R² también puede ser H, alquilo (C_{1-6}) o -O-alquilo (C_{1-6}), cuando uno de R⁵ o R⁸ es distinto de H o cuando uno de R⁶ o R⁷ es distinto de H, halo, alquilo (C_{1-6}) o haloalquilo (C_{1-6}),

R⁵ y R⁸ se seleccionan, cada uno independientemente, de:

30

a) halo, nitro o ciano;

b) R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)-O-R¹¹, -O-R¹¹, -S-R¹¹, -SO-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -alquieno (C_{1-6})-R¹¹, -alquieno (C_{1-6})-C(=O)-R¹¹, -alquieno (C_{1-6})-C(=O)-O-R¹¹, -alquieno (C_{1-6})-O-R¹¹, -alquieno (C_{1-6})-S-R¹¹, -alquieno (C_{1-6})-SO-R¹¹ o -alquieno (C_{1-6})-SO₂-R¹¹;

en las que R¹¹ en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{2-6}), haloalquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), arilo y **Het**;

y

35

en las cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de

i) halo, oxo, tioxo, alquenilo (C_{2-6}), haloalquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6})-, -OH, -Oalquilo (C_{1-6}), -Ohaloalquilo (C_{1-6}), -SH, -Salquilo (C_{1-6}), -SOalquilo (C_{1-6}), -SO₂alquilo (C_{1-6}), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHalquilo (C_{1-4}), -C(=O)-N(alquilo (C_{1-4}))₂, -C(=O)-arilo, -C(=O)-**Het**, NH₂, -NHalquilo (C_{1-6}) y -N(alquilo (C_{1-6}))₂;

40

ii) alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido con -OH, -O-haloalquilo (C_{1-6}) o -O-alquilo (C_{1-6}); y

iii) arilo o **Het**, donde cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C_{1-6}) o COOH; y

c) -N(R⁹)R¹⁰, -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -SO₂-N(R⁹)R¹⁰, -alquieno (C_{1-6})-N(R⁹)R¹⁰, -alquieno (C_{1-6})-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -alquieno (C_{1-6})-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰ o -alquieno (C_{1-6})-SO₂-N(R⁹)R¹⁰, en las que

R⁹ en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo (C_{1-6}) y cicloalquilo (C_{3-7}); y

R¹⁰ en cada caso se selecciona independientemente de R¹¹, -alquieno(C_{1-6})-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹; en las que R¹¹ y R⁹ son como se han definido antes;

45

R⁶ se selecciona de:

a) alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{2-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), nitro, ciano, arilo y **Het**;

b) $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)-O-R^{11}$, $-O-R^{11}$, $-S-R^{11}$, $-SO_2-R^{11}$, -alquieno (C_{1-6})- R^{11} , -alquieno (C_{1-6})- $C(=O)-R^{11}$, -alquieno (C_{1-6})- $C(=O)-O-R^{11}$, -alquieno (C_{1-6})- $O-R^{11}$, -alquieno (C_{1-6})- $S-R^{11}$, -alquieno (C_{1-6})- SO_2-R^{11} o -alquieno (C_{1-6})- SO_2-R^{11} ;

5 en las que R^{11} en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{2-6}), halógenoalquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), arilo y **Het**;

y

c) $-N(R^9)R^{10}$, $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-SO_2-N(R^9)R^{10}$, -alquieno (C_{1-6})- $N(R^9)R^{10}$, -alquieno (C_{1-6})- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$, -alquieno (C_{1-6})- $O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ o -alquieno (C_{1-6})- $SO_2-N(R^9)R^{10}$, en las que

10 R^9 en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo (C_{1-6}) y cicloalquilo (C_{3-7}); y

R^{10} en cada caso se selecciona independientemente de R^{11} , -alquieno (C_{1-6})- R^{11} , $-SO_2-R^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ y $-C(=O)N(R^9)R^{11}$; en las que R^{11} y R^9 son como se ha definido antes;

en las que cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de

15 i) halo, oxo, tioxo, alquenilo (C_{2-6}), haloalquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6})-, -OH, -Oalquilo (C_{1-6}), -Ohaloalquilo (C_{1-6}), -SH, -Salquilo (C_{1-6}), -SOalquilo (C_{1-6}), -SO₂alquilo (C_{1-6}), -NH₂, -NHalquilo (C_{1-6}) y $-N(alquilo(C_{1-6}))_2$;

ii) alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido con -OH, -O-haloalquilo (C_{1-6}) o -O-alquilo (C_{1-6}); y

20 iii) arilo o **Het**, en las que cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C_{1-6}) o COOH; y

R^6 también puede ser H, halo, alquilo (C_{1-6}) o haloalquilo (C_{1-6}) cuando al menos uno de R^5 o R^8 es distinto de H o cuando R^7 es distinto de H, halo, alquilo (C_{1-6}) o haloalquilo (C_{1-6}), o cuando R^2 es distinto de H, alquilo (C_{1-6}) o -O-alquilo (C_{1-6});

25 R^7 se selecciona de:

a) alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{2-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), nitro, ciano, arilo y **Het**;

b) $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)-O-R^{11}$, $-O-R^{11}$, $-S-R^{11}$, $-SO_2-R^{11}$, -alquieno (C_{1-6})- R^{11} , -alquieno (C_{1-6})- $C(=O)-R^{11}$, -alquieno (C_{1-6})- $C(=O)-O-R^{11}$, -alquieno (C_{1-6})- $O-R^{11}$, -alquieno (C_{1-6})- $S-R^{11}$, -alquieno (C_{1-6})- SO_2-R^{11} o -alquieno (C_{1-6})- SO_2-R^{11} ;

30 en las que R^{11} en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{2-6}), haloalquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), arilo y **Het**;

y

c) $-N(R^9)R^{10}$, $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-SO_2-N(R^9)R^{10}$, -alquieno (C_{1-6})- $N(R^9)R^{10}$, -alquieno (C_{1-6})- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$, -alquieno (C_{1-6})- $O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ o -alquieno (C_{1-6})- $SO_2-N(R^9)R^{10}$, en las que

35 R^9 en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo (C_{1-6}) y cicloalquilo (C_{3-7}); y

R^{10} en cada caso se selecciona independientemente de R^{11} , -alquieno (C_{1-6})- R^{11} , $-SO_2-R^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ y $-C(=O)N(R^9)R^{11}$; en las que R^{11} y R^9 son como se ha definido antes;

en las que cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de

i) halo, oxo, tioxo, alquenilo (C_{2-6}), haloalquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6})-, -OH, -Oalquilo (C_{1-6}), -Ohaloalquilo (C_{1-6}), -SH, -Salquilo (C_{1-6}), -SOalquilo (C_{1-6}), -SO₂alquilo (C_{1-6}), -NH₂, -NHalquilo (C_{1-6}) y $-N(alquilo(C_{1-6}))_2$;

ii) alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido con -OH, -O-haloalquilo (C_{1-6}) o -O-alquilo (C_{1-6}); y

45 iii) arilo o **Het**, donde cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C_{1-6}) o COOH; y

R⁷ también puede ser H, halo, alquilo (C₁₋₆) o haloalquilo (C₁₋₆) cuando al menos uno de **R⁵** o **R⁸** es distinto de H o cuando **R⁶** es distinto de H, halo, alquilo (C₁₋₆) o haloalquilo (C₁₋₆), o cuando **R²** es distinto de H, alquilo (C₁₋₆) o -O-alquilo (C₁₋₆); o **R⁵** y **R⁶**, junto con el C al que están unidos, **R⁶** y **R⁷**, junto con el C al que están unidos, o **R⁷** y **R⁸**, junto con el C al que están unidos, pueden estar enlazados para formar un carbociclo de 5 ó 6 miembros o un heterociclo de 5 a 7 miembros que, opcionalmente, contiene además 1 a 3 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de N, O y S, en el que cada heteroátomo S puede existir, independientemente y en los casos en los que sea posible, en un estado oxidado, de modo que es unido adicionalmente a uno o dos átomos de oxígeno para formar los grupos SO o SO₂; en las que el carbociclo o heterociclo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), -OH, -Oalquilo (C₁₋₆), -SH, -Salquilo (C₁₋₆), -NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆) y -N(alquilo (C₁₋₆))₂;

10 **R³** es alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), alquinilo (C₂₋₆), cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), aril-alquilo (C₁₋₆), Het-alquilo (C₁₋₆) o -Y-R³¹, y el enlace **c** es un enlace sencillo; o

15 **R³** es alquilideno (C₁₋₆) y el enlace **c** es un doble enlace;

15 en las que Y es O o S y **R³¹** es alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), alquinilo (C₂₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), aril-alquilo (C₁₋₆) o Het-alquilo (C₁₋₆);

en las que cada uno del alquilideno (C₁₋₆), alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), alquinilo (C₂₋₆), cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), aril-alquilo (C₁₋₆), Het-alquilo (C₁₋₆) e -Y-R³¹ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de alquilo (C₁₋₆), halo, ciano, oxo y -Oalquilo (C₁₋₆);

20 **R⁴** es arilo o Het, estando cada uno del arilo y Het opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), -OH, -Oalquilo (C₁₋₆), -SH, -Salquilo (C₁₋₆), -NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆) y -N(alquilo (C₁₋₆))₂; estando el alquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido con hidroxi, -Oalquilo (C₁₋₆), ciano u oxo;

25 donde Het es un heterociclo de 4 a 7 miembros saturado, insaturado o aromático que tiene de 1 a 4 heteroátomos, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre O, N y S, o un heteropolírciclo de 7 a 14 miembros, saturado, insaturado o aromático que tiene, siempre que sea posible, de 1 a 5 heteroátomos, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre O, N y S; en el que cada heteroátomo de N, independientemente y cuando sea posible, puede existir en un estado oxidado de modo que además está unido a un átomo de oxígeno para formar un grupo N-óxido y en el que cada heteroátomo de S, independientemente y cuando sea posible, existe en un estado oxidado de modo que está además unido a uno o dos átomos de oxígeno para formar los grupos SO o SO₂;

30 o una de sus sales o ésteres.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma de un medicamento.

Otro aspecto más de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con una realización de este aspecto, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende adicionalmente al menos otro agente antiviral.

La invención también proporciona el uso de una composición farmacéutica según se ha descrito anteriormente para el tratamiento de una infección por VIH en un mamífero que tiene o que está en riesgo de tener la infección.

40 También se divulga un procedimiento para tratar una infección por VIH en un mamífero que tiene o que está en riesgo de tener la infección, comprendiendo el procedimiento administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición del mismo según se ha descrito anteriormente.

45 También se divulga un procedimiento para tratar una infección por VIH en un mamífero que tiene o que está en riesgo de tener la infección, comprendiendo el procedimiento administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un compuesto de fórmula (I), una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos otro agente antiviral; o una composición de los mismos.

También dentro del alcance de la presente invención se encuentra el uso de un compuesto de fórmula (I) según se describe en el presente documento, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de 50 una infección por VIH en un mamífero que tiene o que está en riesgo de tener la infección.

Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) según se describe en el presente documento, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento

para el tratamiento de una infección por VIH en un mamífero que tiene o que está en riesgo de tener la infección.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un artículo de fabricación que comprende una composición eficaz para tratar una infección por VIH; y un material de envasado que comprende una etiqueta que indica que la composición se puede usar para tratar la infección por VIH; comprendiendo la composición un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 También se describe un procedimiento para inhibir la replicación del VIH, que comprende exponer el virus a una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I), o una sal o éster del mismo, en condiciones en las que se inhibe la replicación de VIH.

También se describe el uso de compuestos de fórmula (I) para inhibir la actividad de la enzima integrasa del VIH.

10 10 También se describe el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o éster del mismo, para inhibir la replicación de VIH.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

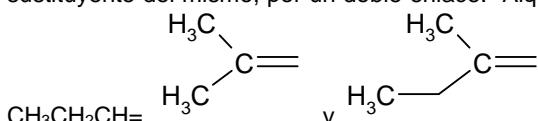
Tal como se usa en el presente documento, se aplican las siguientes definiciones, salvo que se indique lo contrario:

15 El término “sustituyente”, tal como se usa en el presente documento y a menos que se especifique de otro modo, pretende dar a entender un átomo, radical o grupo que puede estar unido a un átomo de carbono, un heteroátomo o cualquier otro átomo que puede formar parte de una molécula o fragmento de la misma que, de otro modo, estaría unida a al menos un átomo de hidrógeno.

20 Los sustituyentes contemplados en el contexto de una molécula específica o fragmento de la misma son los que dan origen a compuestos químicamente estables, tal como reconocen los especialistas en la técnica.

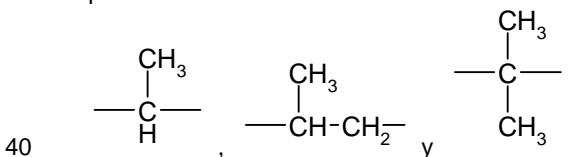
El término “alquilo (C_{1-n})”, tal como se usa en el presente documento, en el que n es un número entero, ya sea solo o combinado con otro radical, pretende dar a entender radicales alquilo acíclicos, de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a n átomos de carbono. “Alquilo (C_{1-n})” incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo (*n*-propilo), butilo (*n*-butilo), 1-metiletilo (*iso*-propilo), 1-metilpropilo (*sec*-butilo), 2-metilpropilo (*iso*-butilo), 1,1-dimetiletilo (*terc*-butilo), pentilo y hexilo. La abreviatura Me significa un grupo metilo; Et significa un grupo etilo, Pr significa un grupo propilo, iPr significa un grupo 1-metiletilo, Bu significa un grupo butilo y tBu significa un grupo 1,1-dimetiletilo.

El término “alquilideno (C_{1-n})”, tal como se usa en el presente documento, en el que n es un número entero, ya sea solo o en combinación con otro radical, pretende dar a entender radicales alquilo acíclicos, de cadena lineal o ramificada, que contienen de 1 a n átomos de carbono, que están unidos a una molécula o fragmento de la misma, en calidad de un sustituyente del mismo, por un doble enlace. “Alquilideno (C_{1-n})” incluye, pero no está limitado a grupos $CH_2=$, $CH_3CH=$,



35 . Salvo que se especifique lo contrario, el término “alquilideno (C_{2-n})” se entiende que abarca estereoisómeros individuales cuando sea posible, que incluyen, pero no se limitan a isómeros (*E*) y (*Z*), y sus mezclas. Cuando un grupo alquilideno (C_{2-n}) está sustituido, se entiende que está sustituido en cualquier átomo de carbono del mismo que, de otro modo, porta un átomo de hidrógeno, a menos que se especifique de otro modo, de manera que la sustitución daría origen a un compuesto químicamente estable, tal como se reconoce por los expertos en la técnica.

El término “alquíleno (C_{1-n})”, tal como se usa en el presente documento, en el que n es un número entero, ya sea solo o combinado con otro radical, pretende dar a entender radicales alquilo divalentes acíclicos, de cadena lineal o ramificada, que contienen de 1 a n átomos de carbono. La expresión “alquíleno (C_{1-n})” incluye, pero sin limitación, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$,



40 El término “alquenilo (C_{2-n})”, tal como se usa en el presente documento, en el que n es un número entero, solo o combinado con otro radical, pretende dar a entender un radical insaturado acíclico, de cadena lineal o ramificada que contiene de dos a n átomos de carbono, dos de los cuales al menos están unidos entre sí por un doble enlace. Ejemplos de dichos radicales incluyen, pero no se limitan a, etenilo (vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo y 1-butenilo. Salvo que se especifique lo contrario, el término “alquenilo (C_{2-n})” se entiende que abarca estereoisómeros individuales cuando sea posible, incluyendo, pero sin limitar, isómeros (*E*) y (*Z*), y sus mezclas. Cuando un grupo alquenilo (C_{2-n}) está sustituido,

se entiende que está sustituido en cualquier átomo de carbono del mismo que, de otro modo, porta un átomo de hidrógeno, a menos que se especifique de otro modo, de manera que la sustitución daría origen a un compuesto químicamente estable, tal como se reconoce por los expertos en la técnica.

5 El término "alquinilo (C_{2-n})", tal como se usa en el presente documento, en el que n es un número entero, solo o combinado con otro radical, pretende dar a entender un radical insaturado acíclico, de cadena lineal o ramificada, que contiene de dos a n átomos de carbono, dos de los cuales al menos están unidos entre sí por un triple enlace. Ejemplos de dichos radicales incluyen, pero no se limitan a etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo y 1-butinilo. Cuando un grupo alquinilo (C_{2-n}) está sustituido, se entiende que está sustituido en cualquier átomo de carbono del mismo que, de otro modo llevaría un átomo de hidrógeno, a menos que se especifique de otro modo, de manera que la sustitución daría origen a un compuesto químicamente estable, tal como reconocen los expertos en la técnica.

10 El término "cicloalquilo (C_{3-m})", tal como se usa en el presente documento, en el que m es un número entero, ya sea solo o combinado con otro radical, pretende dar a entender un sustituyente cicloalquilo que contiene de 3 a m átomos de carbono e incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

15 La expresión "cicloalquil(C_{3-m})-alquilo (C_{1-n})", tal como se usa en el presente documento, en la que n y m son ambos números enteros, ya sea sola o combinada con otro radical, pretende dar a entender un radical alquilo con 1 a n átomos de carbono como se ha definido anteriormente, que está sustituido con un radical cicloalquilo que contiene de 3 a m átomos de carbono como se ha definido anteriormente. Ejemplos de cicloalquil(C_{3-7})-alquilo(C_{1-6}) incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 2-ciclopropiletilo, 1-ciclobutiletilo, 2-ciclobutiletilo, 1-ciclopentiletilo, 2-ciclopentiletilo, 1-ciclohexiletilo y 2-ciclohexiletilo. Cuando un grupo 20 cicloalquil (C_{3-m})-alquilo (C_{1-n}) está sustituido, se entiende que los sustituyentes pueden estar fijados a la porción de cicloalquilo o a la porción alquilo o a ambas, a menos que se especifique de otro modo, de manera que la sustitución daría origen a un compuesto químicamente estable, tal como se reconoce por los expertos en la técnica.

25 El término "arilo", tal como se usa en el presente documento, ya sea solo o combinado con otro radical, pretende dar a entender un grupo monocíclico carbocíclico, aromático, que contiene 6 átomos de carbono que además puede estar condensado a un segundo grupo carbocíclico de 5 ó 6 miembros, que puede ser aromático, saturado o insaturado. Arilo incluye, pero no se limita a, fenilo, indanilo, indenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, tetrahidronaftilo y dihidronaftilo.

30 La expresión "aril-alquilo (C_{1-n})", tal como se usa en el presente documento, en la que n es un número entero, ya sea sola o combinada con otro radical, pretende dar a entender un radical alquilo que tiene de 1 a n átomos de carbono, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con un radical arilo como se ha definido anteriormente. Ejemplos de aril-alquilo (C_{1-n}) incluyen, pero no se limitan a fenilmetilo (bencilo), 1-feniletilo, 2-feniletilo y fenilpropilo. Cuando un grupo 35 aril-alquilo (C_{1-n}) está sustituido, se entiende que los sustituyentes pueden estar fijados a la porción de arilo o a la porción de alquilo o a ambas, a menos que se especifique de otro modo, de manera que la sustitución daría origen a un compuesto químicamente estable, tal como se reconoce por los expertos en la técnica.

El término "carbociclo", tal como se usa en el presente documento, ya sea solo o en combinación con otro radical, 40 pretende dar a entender un compuesto cíclico, ya sea aromático o no aromático, saturado o insaturado, en el que todos los miembros del anillo son átomos de carbono. El grupo carbociclo puede contener 5 ó 6 átomos de carbono y puede estar condensado, además, a un segundo grupo carbocíclico de 5 ó 6 miembros, que puede ser aromático, saturado o insaturado.

45 El término "**Het**", tal como se usa en el presente documento, ya sea solo o en combinación con otro radical, pretende dar a entender un heterociclo de 4 a 7 miembros, saturado, insaturado o aromático, que tiene de 1 a 4 heteroátomos, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre O, N y S, o un heteropolíciclo de 7 a 14 miembros, saturado, insaturado o aromático que tiene, siempre que sea posible, de 1 a 5 heteroátomos, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre O, N y S, a menos que se especifique de otro modo, en el que cada heteroátomo de N, independientemente y cuando sea posible, puede existir en un estado oxidado de modo que además está unido a un átomo de oxígeno para formar un grupo N-óxido y en el que cada heteroátomo de S, independientemente y cuando sea posible, existe en un estado oxidado de modo que está además unido a uno o dos átomos de oxígeno para formar los grupos SO o SO₂. Cuando un grupo alquenilo **Het** está sustituido, se entiende que los sustituyentes pueden estar fijados a cualquier átomo de carbono o heteroátomo del mismo que, de otro modo, porta un átomo de hidrógeno, a menos que se especifique de otro modo, de manera que la sustitución daría origen a un compuesto químicamente estable, tal como se reconoce por los expertos en la técnica.

50 La expresión "**Het**-alquilo (C_{1-n})", tal como se usa en el presente documento y a menos que se especifique de otro modo, en la que n es un número entero, ya sea sola o combinada con otro radical, pretende dar a entender un radical alquilo que tiene de 1 a n átomos de carbono, como se ha definido anteriormente, que está sustituido por sí mismo con un sustituyente **Het** como se ha definido anteriormente. Ejemplos de **Het**-alquilo(C_{1-n}) incluyen, pero no se limitan a, tienilmetilo, furilmetilo, piperidiniletilo, 2-piridinilmetilo, 3-piridinilmetilo, 4-piridinilmetilo, quinolinilpropilo, y similares. Cuando un grupo **Het**-alquilo (C_{1-n}) está sustituido, se entiende que los sustituyentes pueden estar fijados a la porción de **Het** o a la porción de alquilo de los mismos o a ambas, a menos que se especifique de otro modo, de manera que la sustitución daría origen a un compuesto químicamente estable, tal como se reconoce por los expertos en la técnica.

El término "heteroátomo", tal como se usa en el presente documento, pretende dar a entender O, S o N.

El término "heterociclo", tal como se usa en el presente documento y a menos que se especifique de otro modo, ya sea solo o en combinación con otro radical, pretende dar a entender un heterociclo de 3 a 7 miembros saturado, insaturado o aromático que contiene de 1 a 4 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de O, N y S; o un radical monovalente obtenido por la separación del mismo de un átomo de hidrógeno. Ejemplos de heterociclos de este tipo incluyen, pero no se limitan a azetidina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiopreno, tiazolidina, oxazolidina, pirrol, tiofeno, furano, pirazol, imidazol, isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazol, triazol, tetrazol, piperidina, piperazina, azepina, diazepina, pirano, 1,4-dioxano, 4-morfolina, 4-tiomorfolina, piridina, N-óxido de piridina, piridazina, pirazina y pirimidina, y derivados saturados, insaturados y aromáticos de los mismos.

- 10 El término "heteropolímero", tal como se usa en el presente documento y a menos que se especifique de otro modo, ya sea solo o combinado con otro radical, pretende dar a entender un heterociclo como se ha definido anteriormente condensado a uno o más de otros ciclos, que incluyen un carbociclo, un heterociclo o cualquier otro ciclo; o un radical monovalente obtenido por la separación del mismo de un átomo de hidrógeno. Ejemplos de heteropolímeros de este tipo incluyen, pero no se limitan a indol, isoindol, bencimidazol, benzotifeno, benzofurano, benzopirano, benzodioxol, 15 benzodioxano, benzotiazol, quinolina, isoquinolina y naftiridina, y derivados saturados, insaturados y aromáticos de los mismos.

El término "halo", tal como se usa en el presente documento, pretende dar a entender un sustituyente halógeno seleccionado entre flúor, cloro, bromo o yodo.

- 20 El término "haloalquilo (C_{1-n})", tal como se usa en el presente documento, en el que n es un número entero, ya sea solo o combinado con otro radical, pretende dar a entender un radical alquilo que tiene de 1 a n átomos de carbono como se ha definido antes, en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen cada uno por un sustituyente halo. Ejemplos de haloalquilo (C_{1-n}) incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, cloroetilo, dicloroetilo, bromometilo, bromoetilo, dibromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo y difluoroetilo.

- 25 Los términos "-O-alquilo(C_{1-n})" o "alcoxi(C_{1-n})", tal como se usan indistintamente en el presente documento, en el que n es un número entero, ya sean solos o combinados con otro radical, pretenden dar a entender un átomo de oxígeno adicionalmente unido a un radical alquilo que tiene 1 a n átomos de carbono como se ha definido antes. Ejemplos de -O-alquilo(C_{1-n}) incluyen, pero no se limitan a, metoxi (CH_3O^-), etoxi ($CH_3CH_2O^-$), propoxi ($CH_3CH_2CH_2O^-$), 1-metiletoxi (iso-propoxi; ($CH_3)_2CH-O^-$) y 1,1-dimetiletoxi (*terc*-butoxi; ($CH_3)_3C-O^-$). Cuando un radical -O-alquilo (C_{1-n}) está sustituido, se entiende que está sustituido en la porción de alquilo (C_{1-n}) del mismo, de modo que la sustitución daría origen a un compuesto químicamente estable, tal como se reconoce por los expertos en la técnica.

30 El término "-O-haloalquilo (C_{1-n})", en el que n es un número entero, ya sea solo o en combinación con otro radical, pretende dar a entender un átomo de oxígeno unido adicionalmente a un radical haloalquilo que tiene 1 a n átomos de carbono según se define antes. Cuando un radical -O-haloalquilo (C_{1-n}) está sustituido, se entiende que está sustituido en la porción alquilo(C_{1-n}) del mismo.

- 35 Los términos "-S-alquilo(C_{1-n})" o "alquilitio (C_{1-n})", tal como se usan indistintamente en el presente documento, en el que n es un número entero, ya sea solo o combinado con otro radical, pretenden dar a entender un átomo de azufre adicionalmente unido a un radical alquilo con 1 a n átomos de carbono como se ha definido antes. Ejemplos de -S-alquilo (C_{1-n}) incluyen, pero no se limitan a, metiltio (CH_3S^-), etiltio ($CH_3CH_2S^-$), propiltio ($CH_3CH_2CH_2S^-$), 1-metiletiltio (isopropiltio; ($CH_3)_2CH-S^-$) y 1,1-dimetiletiltio (*terc*-butiltio; ($CH_3)_3C-S^-$). Cuando un radical -S-alquilo (C_{1-n}), o un derivado oxidado del mismo, tal como un radical -SO-alquilo (C_{1-n}) o un radical -SO₂-alquilo (C_{1-n}), está sustituido, se entiende que cada uno está sustituido en la porción de alquilo (C_{1-n}) del mismo, de modo que la sustitución daría origen a un compuesto químicamente estable, tal como se reconoce por los expertos en la técnica.

40 El término "oxo", tal como se usa en el presente documento, pretende dar a entender un átomo de oxígeno unido a un átomo de carbono como un sustituyente por un doble enlace (=O).

- 45 El término "tioxo", tal como se usa en el presente documento, pretende dar a entender un átomo de azufre unido a un átomo de carbono como un sustituyente por un doble enlace (=S).

El término "ciano", tal como se usa en el presente documento, pretende dar a entender un átomo de carbono unido a un átomo de nitrógeno como un sustituyente por un triple enlace.

- 50 El término "COOH", tal como se usa en el presente documento, pretende dar a entender un grupo carboxilo (-C(=O)-OH). El especialista en la técnica sabe bien que los grupos carboxilo se pueden sustituir por equivalentes del grupo funcional. Ejemplos de equivalentes de grupo funcional de este tipo, contemplados en la presente invención, incluyen, pero no se limitan a, ésteres, amidas, imidas, ácidos borónicos, ácidos fosfónicos, ácidos fosfóricos, tetrazoles, triazoles, N-acilsulfamidas (RCONHSO₂NR₂) y N-acilsulfonamidas (RCONHSO₂R).

- 55 La expresión "equivalente de grupo funcional", tal como se usa en el presente documento, pretende dar a entender un átomo o grupo que puede reemplazar a otro átomo o grupo que tiene propiedades electrónicas, de hibridación o de

unión similares.

La expresión "grupo protector", tal como se usa en el presente documento, pretende dar a entender grupos protectores que se pueden usar durante la transformación de síntesis, incluidos pero no limitados a ejemplos que se listan en Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Nueva York (1981), y ediciones más recientes del mismo, incorporadas la presente documento por referencia.

5 La siguiente designación se usa en sub-fórmulas para indicar el enlace que está conectado al resto de la molécula según se define.

La expresión "sal del mismo", tal como se usa en el presente documento, pretende dar a entender cualquier sal de adición de ácidos y/o bases de un compuesto de acuerdo con la invención, que incluye, pero no se limita a, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, pretende dar a entender una sal de un compuesto de acuerdo con la invención que, dentro del criterio médico, es adecuada para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin una indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, que corresponde a una relación riesgo/beneficio razonable, generalmente soluble o dispersable en agua o aceite, y eficaz para su uso pretendido. La expresión incluye sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables. Se encuentran listas de sales adecuadas, por ejemplo, en S.M. Birge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, pp. 1-19, incorporado al presente documento por referencia.

15 La expresión "sal de adición ácidos farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, pretende dar a entender aquellas sales que conservan su eficacia biológica y las propiedades de las bases libres y que no son indeseables biológicamente ni de otro modo, formadas con ácidos inorgánicos, que incluyen, pero no se limitan a ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos, que incluyen, pero no se limitan a ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido adipíco, ácido ascórbico, ácido 20 aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido butírico, ácido canfórico, ácido canforsulfónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido diglucónico, ácido etanosulfónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido glicerofosfórico, ácido hemisulfúrico, ácido hexanoico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido 2-hidroxietanosulfónico (ácido isetónico), ácido láctico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido mesitilenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido naftalenosulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pectínico, ácido fenilacético, ácido 3-fenilpropiónico, ácido piválico, ácido propiónico, ácido pirúvico, ácido 25 salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfanílico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido undecanoico y similares.

30 La expresión "sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, pretende dar a entender aquellas sales que conservan su eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres y que no son indeseables biológicamente ni de otro modo, formadas con bases inorgánicas, que incluyen, pero no se limitan a, amoniaco o el hidróxido, carbonato, o bicarbonato de amonio o un catión metálico, tal como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Son particularmente preferentes las sales de amonio, 35 potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas, farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, compuestos de amina cuaternaria, aminas sustituidas, incluidas aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico de carácter básico, tales como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, isopropilamina, 40 tripropilamina, tributilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, compuestos de tetrametilamonio, compuestos de tetraetilamonio, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, diciclohexilamina, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenciletilendiamina, resinas de poliamina y similares. Son bases orgánicas no tóxicas particularmente preferentes isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina y 45 cafeína.

50 La expresión "éster del mismo", tal como se usa en el presente documento, pretende dar a entender cualquier éster de un compuesto de acuerdo con la invención en el cual cualquiera de los sustituyentes -COOH de la molécula se sustituye por un sustituyente -COOR, en el que el resto R del éster es cualquier grupo que contiene carbono que forma un resto éster estable, que incluye, pero no se limita a, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclico, heterociclilalquilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido de forma adicional. La expresión "éster del mismo" incluye, pero no se limita a, los ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo.

55 La expresión "éster farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, pretende dar a entender ésteres del compuesto de acuerdo con la invención en el cual cualesquiera de los sustituyentes COOH de la molécula se sustituye por un sustituyente -COOR, en el que el resto R del éster se selecciona de alquilo (que incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo, butilo); alcoxialquilo (que incluye, pero no se limita a, metoximetilo); aciloxialquilo (que incluye, pero no se limita a, acetoximetilo); arilalquilo (que incluye, pero no se limita a, bencilo); ariloxialquilo (que incluye, pero no se limita a, fenoximetilo); y arilo (que incluye, pero no se limita a, fenilo),

opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C₁₋₄) o alcoxi (C₁₋₄). Otros ésteres adecuados se pueden encontrar en Design of Prodrugs, Bundgaard, H. Ed. Elsevier (1985) que se incorpora a esta memoria como referencia. Dichos ésteres farmacéuticamente aceptables se hidrolizan habitualmente *in vivo* cuando se inyectan en un mamífero y se transforman en la forma ácida del compuesto de acuerdo con la invención. Con respecto a los ésteres descritos arriba, a

- 5 menos que se especifique de otro modo, cualquier resto alquilo presente contiene Preferentemente 1 a 16 átomos de carbono, más Preferentemente 1 a 6 átomos de carbono. Cualquier resto arilo presente en dichos ésteres comprende Preferentemente un grupo fenilo. En particular, los ésteres pueden ser un éster alquílico (C₁₋₁₆), un éster bencílico no sustituido o un éster bencílico sustituido con al menos un halógeno, alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), nitró o trifluorometilo.

10 El término "mamífero", tal como se usa en el presente documento, pretende abarcar seres humanos, así como mamíferos no humanos que son susceptibles de infección por VIH. Mamíferos no humanos incluyen, pero no se limitan a animales domésticos, tales como vacas, cerdos, caballos, perros, gatos, conejos, ratas y ratones y animales no domésticos.

15 El término "tratamiento", tal como se usa en el presente documento, pretende dar a entender la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para aliviar o eliminar síntomas de infección por VIH y/o para reducir la carga viral en un paciente. El término "tratamiento" también abarca la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención después de la exposición del individuo al virus, pero antes de la aparición de síntomas de la enfermedad, y/o antes de la detección del virus en la sangre, para prevenir la aparición de síntomas de la enfermedad y/o para prevenir que el virus alcance niveles detectables en la sangre, y la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para prevenir la transmisión perinatal de VIH de

20 la madre al bebé, mediante administración a la madre antes de dar a luz y al niño en los primeros días de vida.

La expresión "agente antivírico", tal como se usa en el presente documento, pretende dar a entender un agente que es eficaz para inhibir la formación y/o replicación de un virus en un mamífero, que incluye, pero no se limita a, agentes que interfieren con cualquiera de los mecanismos del hospedador o virus necesarios para la formación y/o replicación de un virus en un mamífero.

25 La expresión "inhibidor de la replicación de VIH", tal como se usa en el presente documento, pretende dar a entender un agente capaz de reducir o eliminar la capacidad de VIH de replicar en una célula hospedador, ya sea *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*.

La expresión "integrasa del VIH" o "integrasa", usada en el presente documento de forma indistinta, significa la enzima integrasa codificada por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1.

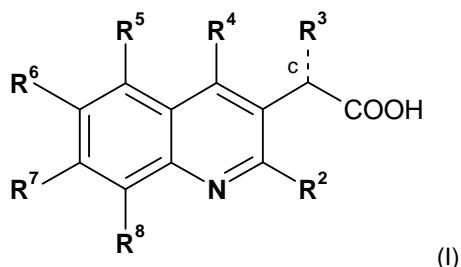
30 La expresión "cantidad farmacéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención que, cuando se administra a un paciente que lo necesita, es suficiente para realizar el tratamiento de estados de enfermedad, afecciones o trastornos para los que tienen utilidad los compuestos. Tal cantidad debe ser suficiente para activar la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o paciente que esté buscando un investigador o médico. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz variará

35 dependiendo de factores tales como el compuesto y su actividad biológica, la composición usada para la administración, el momento de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, el tipo de estado de enfermedad o trastorno a tratar y su gravedad, los fármacos usados en combinación o al mismo tiempo que los compuestos de la invención, y la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente.

40 Esta cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse rutinariamente por un especialista habitual en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento, el estado de la técnica y esta descripción.

Realizaciones preferentes

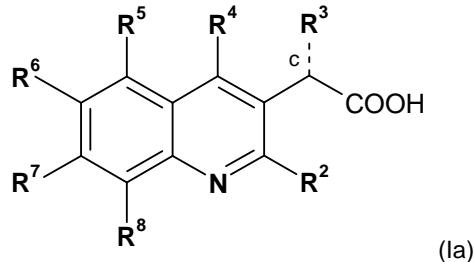
En las siguientes realizaciones preferentes, se describen con detalle grupos y sustituyentes de los compuestos de fórmula (I):



- 45 de acuerdo con la presente invención, se describen en detalle

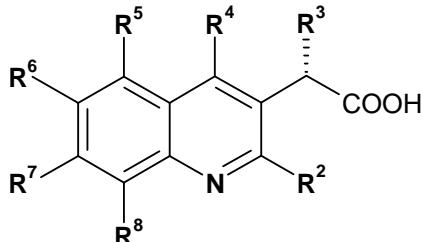
Núcleo:

Núcleo-A: En una realización, los compuestos de la invención se representan por la fórmula (Ia):

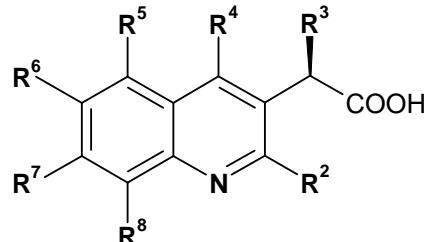


en la que **c**, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son tal como se definen en el presente documento.

- 5 Resultará evidente para una persona experta en la técnica que, cuando el enlace **c** es un enlace sencillo, el átomo de carbono unido a $-COOH$ y los sustituyentes R^3 pueden existir en dos configuraciones estereoquímicas posibles, tal como se muestra en las fórmulas (Ib) y (Ic) que figuran más adelante:



(Ib).



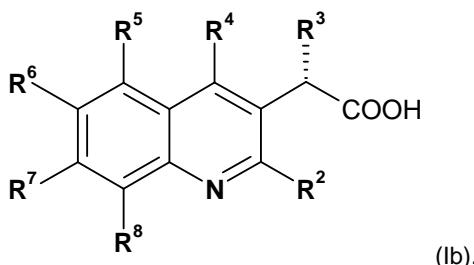
(Ic)

en las que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son como se definen en el presente documento.

Se ha encontrado que compuestos de fórmula (Ib) tienen actividad mejorada frente a compuestos de fórmula (Ic).

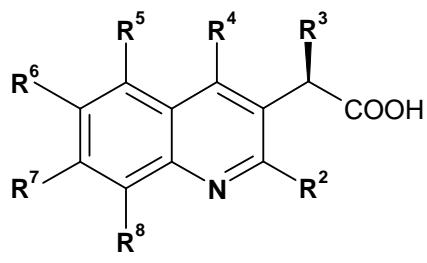
10

Núcleo-B: En una realización, los compuestos de la invención se representan por la fórmula (Ib):



en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son tal como se definen en el presente documento.

Núcleo-C: En una realización alternativa, los compuestos de la presente invención se representan por la fórmula (Ic):



(Ic)

en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son tal como se definen en el presente documento.

15

Cualquiera y cada definición individual del **Núcleo** según se recoge en el presente documento, se puede combinar con cualquiera y cada definición individual de **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶**, **R⁷** y **R⁸** según se recoge en el presente documento.

R²:

R²-A: En una realización, **R²** se selecciona de:

- 5 a) alquenilo (C₂₋₆), alquinilo (C₂₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, **Het**, halo, nitro o ciano;
- b) -C(=O)-R¹¹, -C(=O)-O-R¹¹, -S-R¹¹, -SO-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -alquieno (C₁₋₆)-R¹¹, -alquieno (C₁₋₆)-C(=O)-R¹¹, -alquieno (C₁₋₆)-C(=O)-O-R¹¹, -alquieno (C₁₋₆)-O-R¹¹, -alquieno (C₁₋₆)-S-R¹¹, -alquieno (C₁₋₆)-SO-R¹¹ o -alquieno (C₁₋₆)-SO₂-R¹¹;

10 en las que R¹¹ en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), alquinilo (C₂₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo y **Het**;

y

estando cada uno del arilo y **Het** opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de

- 15 i) halo, oxo, tioxo, alquenilo (C₂₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), -OH, -Oalquilo (C₁₋₆), -Ohaloalquilo (C₁₋₆), -SH, -Salquilo (C₁₋₆), -SOalquilo (C₁₋₆), -SO₂alquilo (C₁₋₆), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHalquilo (C₁₋₄), -C(=O)-N(alquilo (C₁₋₄))₂, -C(=O)-arilo, -C(=O)-**Het**, NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆) y -N(alquilo (C₁₋₆))₂;

- 20 ii) alquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido con -OH, -O-haloalquilo (C₁₋₆) o -O-alquilo (C₁₋₆); y

- iii) arilo o **Het**, donde cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C₁₋₆) o COOH; y

- c) -O-R^{8a}

25 en la que R^{8a} se selecciona de H, alquenilo (C₂₋₆), alquinilo (C₂₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo y **Het**;

- d) -N(R⁹)R¹⁰, -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -SO₂-N(R⁹)R¹⁰, -alquieno (C₁₋₆)-N(R⁹)R¹⁰, -alquieno (C₁₋₆)-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -alquieno (C₁₋₆)-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰ o -alquieno (C₁₋₆)-SO₂-N(R⁹)R¹⁰, en las que

R⁹ en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo (C₁₋₆) y cicloalquilo (C₃₋₇); y

30 R¹⁰ en cada caso se selecciona independientemente de R¹¹, -alquieno (C₁₋₆)-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹; en las que R¹¹ y R⁹ son tal como se ha definido antes; o

R² también puede ser H, alquilo (C₁₋₆) o -O-alquilo (C₁₋₆), cuando uno de R⁵ o R⁸ es distinto de H o cuando uno de R⁶ o R⁷ es distinto de H, halo, alquilo (C₁₋₆) o haloalquilo (C₁₋₆).

35 **R²-B:** En una realización alternativa, R² es alquilo (C₁₋₆) o -O-alquilo (C₁₋₆), cuando uno de R⁵ o R⁸ es distinto de H o cuando uno de R⁶ o R⁷ es distinto de H, halo, alquilo (C₁₋₆) o haloalquilo (C₁₋₆).

R²-C: En otra realización, R² es alquilo (C₁₋₆), cuando uno de R⁵ y R⁸ es distinto de H o cuando uno de R⁶ o R⁷ es distinto de H, halo, alquilo (C₁₋₆) o haloalquilo (C₁₋₆).

R²-D: En otra realización, R² es -CH₃ or -CH₂CH₃, cuando uno de R⁵ o R⁸ es distinto de H o cuando uno de R⁶ o R⁷ es distinto de H, halo, alquilo (C₁₋₆) o haloalquilo (C₁₋₆).

40 **R²-E:** En otra realización, R² es -CH₃, cuando uno de R⁵ o R⁸ es distinto de H o cuando uno de R⁶ o R⁷ es distinto de H, halo, alquilo (C₁₋₆) o haloalquilo (C₁₋₆).

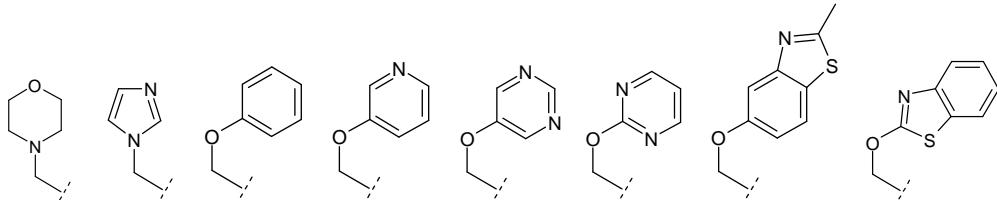
R²-F: En otra realización, R² es -alquieno (C₁₋₆)-**Het**, -alquieno (C₁₋₆)-arilo, -alquieno (C₁₋₆)-O-**Het**, -alquieno (C₁₋₆)-O-arilo, **Het** o arilo, estando todos ellos opcionalmente sustituidos con alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆) o -Oalquilo (C₁₋₆).

45 **R²-G:** En otra realización, R² es -alquieno (C₁₋₆)-**Het**, -alquieno (C₁₋₆)-arilo, -alquieno (C₁₋₆)-O-**Het** o -alquieno (C₁₋₆)-O-arilo.

R²-H: En otra realización, R² es -alquieno (C₁₋₆)-Het, -alquieno (C₁₋₆)-arilo, -alquieno (C₁₋₆)-O-Het o -alquieno (C₁₋₆)-O-arilo. o

alquilo (C₁₋₆), cuando uno de R⁵ y R⁸ es distinto de H o cuando uno de R⁶ o R⁷ es distinto de H, halo, alquilo (C₁₋₆) o haloalquilo (C₁₋₆).

5 **R²-I:** En otra realización, R² es



R⁵ o R⁸ es distinto de H o cuando uno de R⁶ o R⁷ es distinto de H, halo, alquilo (C₁₋₆) o haloalquilo (C₁₋₆); o CH₃, cuando uno de

10 Cualquiera y cada definición individual de R² según se recoge en el presente documento, se puede combinar con cualquiera y cada definición individual del **Núcleo**, c, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ según se recoge en el presente documento.

R³:

R³-A: En una realización, R³ es alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), alquinilo (C₂₋₆), cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), aril-alquilo (C₁₋₆), Het-alquilo (C₁₋₆) o -Y-R³¹, y el enlace c es un enlace sencillo; o

R³ es alquilideno (C₁₋₆) y el enlace c es un doble enlace;

15 en la que Y es O o S y R³¹ es alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), alquinilo (C₂₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), aril-alquilo (C₁₋₆) o Het-alquilo (C₁₋₆);

estando cada uno de alquilideno (C₁₋₆), alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), alquinilo (C₂₋₆), cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), aril-alquilo (C₁₋₆), Het-alquilo (C₁₋₆) e -Y-R³¹ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de alquilo (C₁₋₆), halo, ciano, oxo y -Oalquilo (C₁₋₆);

20 **R³-B:** En una realización, R³ es alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), alquinilo (C₂₋₆), cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆)-, aril-alquilo (C₁₋₆)- o Het-alquilo (C₁₋₆)-; estando cada uno del alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), alquinilo (C₂₋₆), cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), aril-alquilo (C₁₋₆) y Het-alquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de alquilo (C₁₋₆), halo, ciano, oxo y -Oalquilo (C₁₋₆); y

25 el enlace c es un enlace sencillo.

R³-C: En otra realización, R³ es alquilo (C₁₋₆) o alquenilo (C₂₋₆); y

el enlace c es un enlace sencillo.

R³-D: En una realización alternativa, R³ es -Y-alquilo (C₁₋₆), -Y-haloalquilo (C₁₋₆), -Y-alquenilo (C₂₋₆), -Y-alquinilo (C₂₋₆), -Y-cicloalquilo (C₃₋₇), -Y-ariilo, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-Y-, aril-alquil (C₁₋₆)-Y- o Het-alquil (C₁₋₆)-Y-;

30 en las que Y es O o S; y

estando cada uno del -Y-alquilo (C₁₋₆), -Y-alquenilo (C₂₋₆), -Y-alquinilo (C₂₋₆), -Y-cicloalquilo (C₃₋₇), -Y-ariilo, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-Y-, aril-alquil (C₁₋₆)-Y- y Het-alquil (C₁₋₆)-Y- opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de alquilo (C₁₋₆), halo, ciano, oxo y -Oalquilo (C₁₋₆); y

el enlace c es un enlace sencillo.

35 **R³-E:** En otra realización, R³ es -O-alquilo (C₁₋₆), -O-haloalquilo (C₁₋₆), -O-alquenilo (C₂₋₆), -O-alquinilo (C₂₋₆), -O-cicloalquilo (C₃₋₇), -O-ariilo, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-O-, aril-alquil (C₁₋₆)-O- o Het-alquil (C₁₋₆)-O-;

estando cada uno del -O-alquilo (C₁₋₆), -O-alquenilo (C₂₋₆), -O-alquinilo (C₂₋₆), -O-cicloalquilo (C₃₋₇), -O-ariilo, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)-O-, aril-alquil (C₁₋₆)-O- y Het-alquil (C₁₋₆)-O- opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de alquilo (C₁₋₆), halo, ciano, oxo y -Oalquilo (C₁₋₆); y

40 el enlace c es un enlace sencillo.

R^{3-F}: En otra realización, R³ es -O-alquilo (C₁₋₆), -O-haloalquilo (C₁₋₆), -O-alquenilo (C₂₋₆), -O-alquinilo (C₂₋₆), -O-cicloalquilo (C₃₋₇), -O-ariilo, cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₃)-O- o Het-alquil (C₁₋₃)-O-;

en la que **Het** es un heterociclo de 5 ó 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de N, O y S; y

- 5 estando cada uno del -Oalquilo (C_{1-6}), -O-cicloalquilo (C_{3-7}) y Het-alquil (C_{1-3})-O- opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de alquilo (C_{1-3}), ciano, oxo y -Oalquilo (C_{1-6}); y el enlace **c** es un enlace sencillo.

R³-G: En otra realización, R³ es -Oalquilo (C₁₋₆), -O-haloalquilo (C₁₋₆), -Oalquenilo (C₂₋₆), -Oalquinilo (C₂₋₆) u -O-cicloalquilo (C₃₋₇);

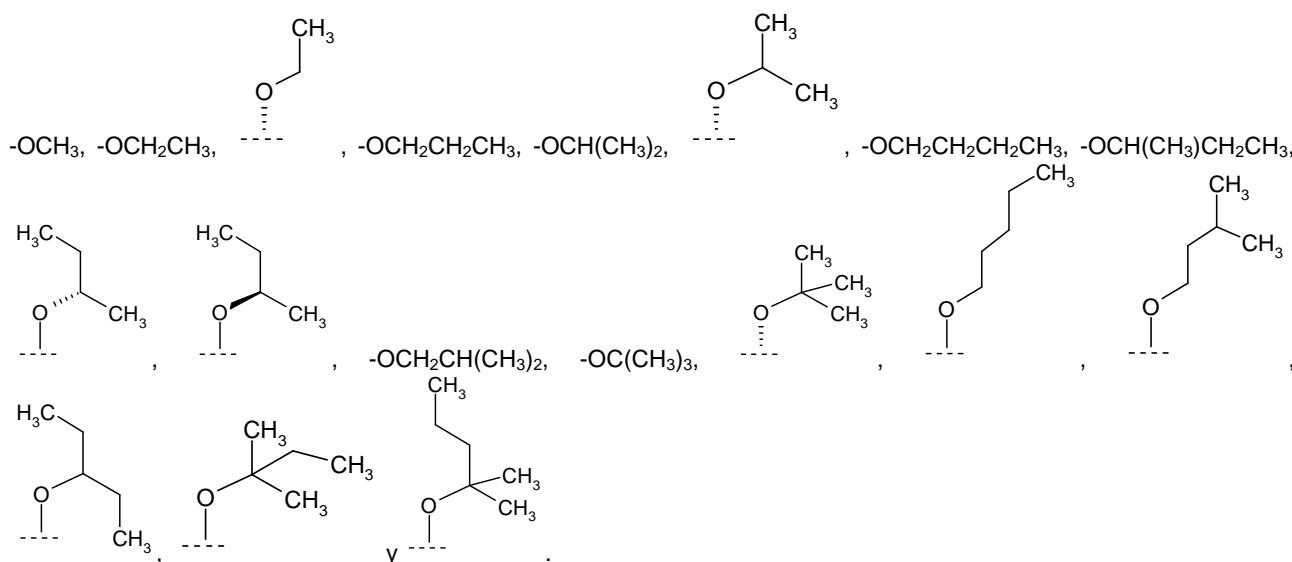
- 10 estando cada uno del -Oalquilo (C_{1-6}) y -O-cicloalquilo (C_{3-7}) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de alquilo (C_{1-3}), ciano, oxo y -Oalquilo (C_{1-6}); y
el enlace **c** es un enlace sencillo.

R³-H: En otra realización, R³ es -Oalquilo (C₁₋₄); estando el -Oalquilo (C₁₋₄) opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de ciano, oxo y -Oalquilo (C₁₋₆); y

- 15 el enlace **c** es un enlace sencillo.

R³-I: En otra realización, R³ es -OC(CH₃)₃; y el enlace c es un enlace sencillo.

R³-J: En otra realización, R³ se selecciona de:



Cualquiera y cada definición individual de **c** y R^3 según se recoge en el presente documento se puede combinar con cualquiera y cada definición individual del **Núcleo**, R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 según se recoge en el presente documento.

R⁴

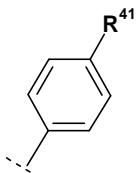
R⁴-A: En una realización, R⁴ es arilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), -OH, -Oalquilo (C₁₋₆), -SH, -Salquilo (C₁₋₆), -NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆) y -N(alquilo (C₁₋₆))₂; estando el alquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido con hidroxilo, -Oalquilo (C₁₋₆), ciano u oxo;

R^{4-B}: En otra realización, R⁴ es naftilo o fenilo, estando el fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, alquilo (C₁₋₄), alquenilo (C₂₋₄), haloalquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₇), -OH, -Oalquilo (C₁₋₄), -SH, -Salquilo (C₁₋₄), -NH₂, -NHalquilo (C₁₋₄) y -N(alquilo (C₁₋₄))₂; estando el alquilo (C₁₋₄) opcionalmente sustituido con hidroxilo, -Oalquilo (C₁₋₆), ciano u oxo;

R⁴-C: En otra realización, R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, alquilo (C₁₋₄) y -haloalquilo (C₁₋₄).

R⁴-D: En otra realización, R⁴ es fenilo, opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de F, Cl, Br, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂ y -C(CH₃)₃.

R⁴-E: En otra realización, R⁴ es un grupo de fórmula:



- 5 en la que R⁴¹ se selecciona de halo, alquilo (C₁₋₄) y haloalquilo (C₁₋₄).

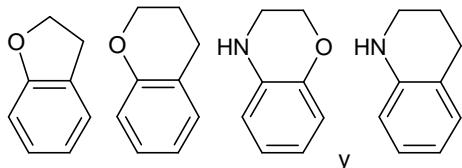
R⁴-F: En una realización alternativa, R⁴ es Het opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), -OH, -Oalquilo (C₁₋₆), -SH, -Salquilo (C₁₋₆), -NH₂, -Nhalquilo (C₁₋₆) y -N(alquilo (C₁₋₆))₂; estando el alquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido con hidroxilo, ciano u oxo.

- 10 **R⁴-G:** En otra realización alternativa, R⁴ es Het opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo y alquilo (C₁₋₆);

en la que el Het es un heterociclo de 5 ó 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de N, O y S; o el Het es un heteropolíciclo de 9 ó 10 miembros con 1 a 3 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de N, O y S.

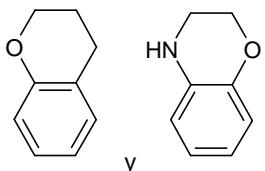
- 15 **R⁴-H:** En otra realización alternativa, R⁴ es Het opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, alquilo (C₁₋₆) y -Oalquilo (C₁₋₆);

en la que Het se selecciona de:

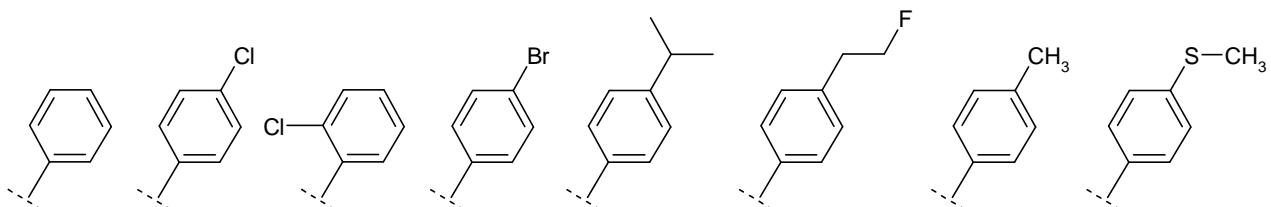


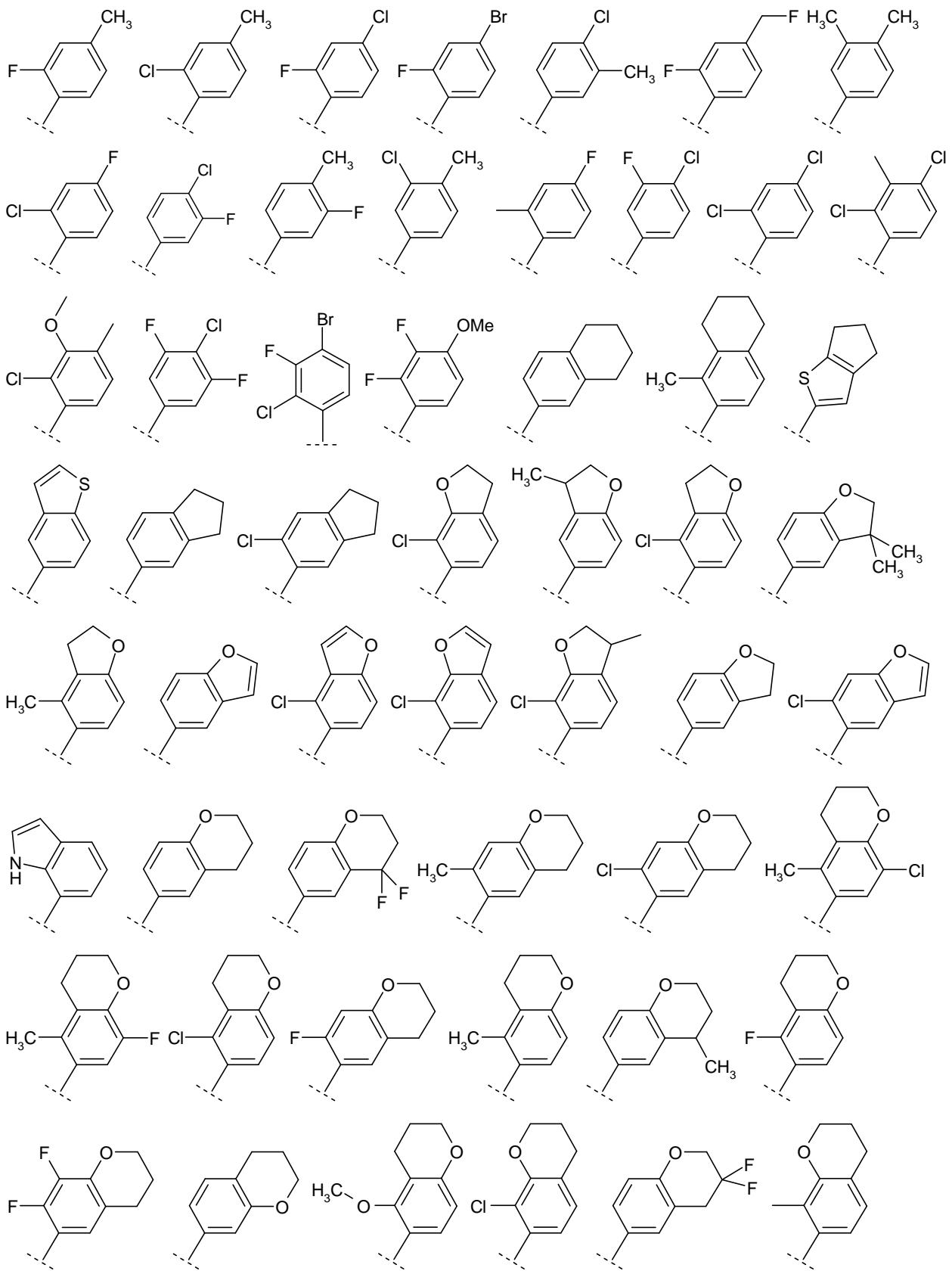
- 20 **R⁴-I:** En otra realización alternativa, R⁴ es Het opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, alquilo (C₁₋₆) y -Oalquilo (C₁₋₆);

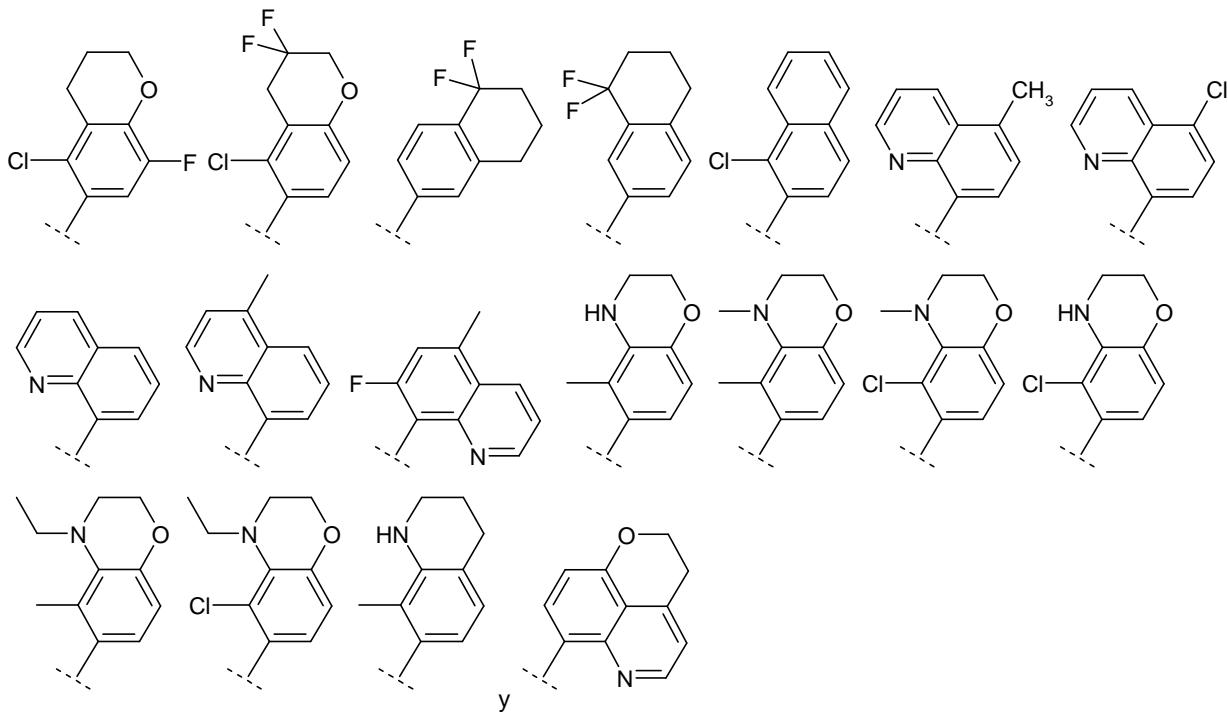
en la que Het se selecciona de:



R⁴-J: En otra realización alternativa, R⁴ se selecciona de:

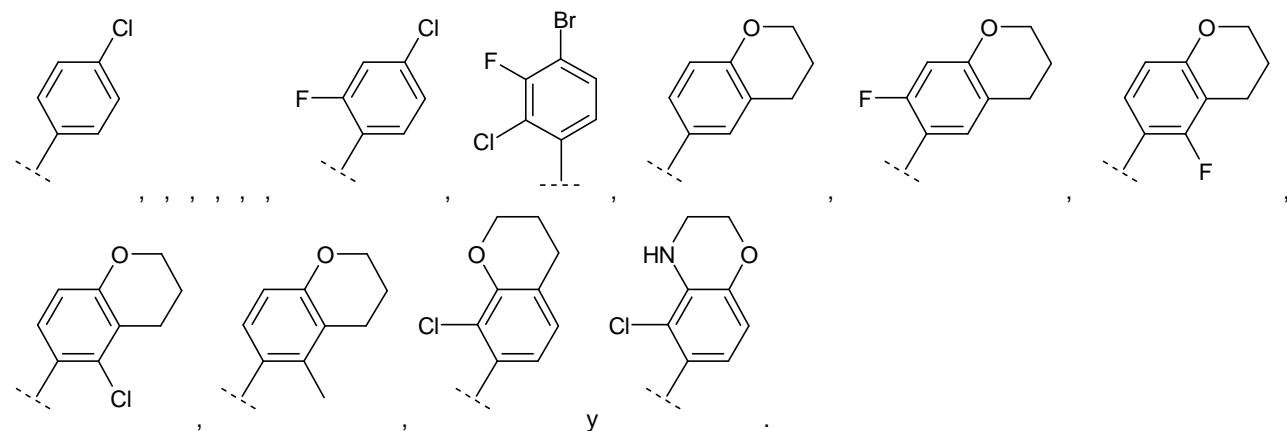






R⁴-K: En otra realización alternativa, R⁴ se selecciona de:

5

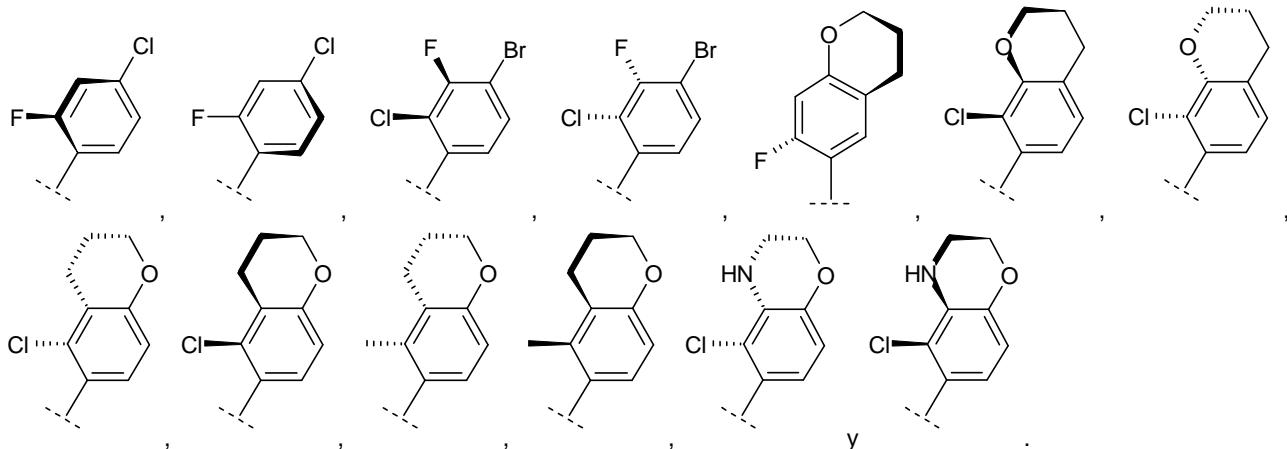


Un experto en la técnica reconocerá que cuando el sustituyente R⁴ no está simétricamente sustituido en torno al eje de rotación del enlace que fija R⁴ a **Núcleo**, son posibles isómeros rotacionales o atropoisómeros. Los compuestos de la invención, en los que el sustituyente R⁴ no está simétricamente sustituido en torno al eje de rotación del enlace que fija R⁴ al **Núcleo** y en los que el átomo de carbono unido a los sustituyentes -COOH y R³ es quiral, según se describe anteriormente, tendrán dos centros quirales, un átomo de carbono quiral y un eje rotacional de simetría y, así, los atropoisómeros existirán en forma de diastereoisómeros. Sin embargo, atropoisómeros diastereoisómeros individuales pueden ser o pueden no ser detectables y/o separables, dependiendo de las cantidades relativas de cada uno de los atropoisómeros formados durante la síntesis, presentes en equilibrio, y el grado de impedimenta estérica a la rotación en torno al eje quiral C-4 y, por lo tanto, la velocidad a la que se produce la interconversión entre estos atropoisómeros. Una vez separados, los atropoisómeros individuales pueden ser muy estables o se pueden interconvertir, rápida o lentamente, uno con otro para formar una mezcla en equilibrio de atropoisómeros.

10

15

R⁴-L: En otra realización alternativa, R⁴ se selecciona de:



Cualquiera y cada definición individual de \mathbf{R}^4 según se recoge en el presente documento se puede combinar con cualquiera y cada definición individual del **Núcleo**, **c**, \mathbf{R}^2 , \mathbf{R}^3 , \mathbf{R}^5 , \mathbf{R}^6 , \mathbf{R}^7 y \mathbf{R}^8 según se recoge en el presente documento.

5 \mathbf{R}^5 :

R⁵-A: En una realización, \mathbf{R}^5 se selecciona de:

a) halógeno, nitrógeno o ciano;

b) $-\text{SO}_2-\mathbf{R}^{11}$, $-\mathbf{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})-\mathbf{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\mathbf{R}^{11}$, $-\text{O}-\mathbf{R}^{11}$, $-\text{S}-\mathbf{R}^{11}$, $-\text{SO}-\mathbf{R}^{11}$, $-\text{SO}_2-\mathbf{R}^{11}$, -alquileno (C_{1-6})- \mathbf{R}^{11} , -alquileno (C_{1-6})- $\text{C}(=\text{O})-\mathbf{R}^{11}$, -alquileno (C_{1-6})- $\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\mathbf{R}^{11}$, -alquileno (C_{1-6})- $\text{O}-\mathbf{R}^{11}$, -alquileno (C_{1-6})- $\text{S}-\mathbf{R}^{11}$, -alquileno (C_{1-6})- $\text{SO}-\mathbf{R}^{11}$ o -alquileno (C_{1-6})- $\text{SO}_2-\mathbf{R}^{11}$;

en la que \mathbf{R}^{11} en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{2-6}), haloalquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), arilo y **Het**;

y

estando cada uno del arilo y **Het** opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de

i) halo, oxo, tioxo, alquenilo (C_{2-6}), haloalquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquilo (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}), -OH, -Oalquilo (C_{1-6}), -Ohaloalquilo (C_{1-6}), -SH, -Salquilo (C_{1-6}), -SOalquilo (C_{1-6}), -SO₂alquilo (C_{1-6}), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHalquilo (C_{1-4}), -C(=O)-N(alquilo (C_{1-4}))₂, -C(=O)-arilo, -C(=O)-**Het**, NH₂, -NHalquilo (C_{1-6}) y -N(alquilo (C_{1-6}))₂;

ii) alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido con -OH, -O-haloalquilo (C_{1-6}) o -O-alquilo (C_{1-6}); y

iii) arilo o **Het**, estando cada uno de los grupos arilo y **Het** opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C_{1-6}) o COOH; y

c) $-\text{N}(\mathbf{R}^9)\mathbf{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\mathbf{R}^9)\mathbf{R}^{10}$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\mathbf{R}^9)\mathbf{R}^{10}$, $-\text{SO}_2-\text{N}(\mathbf{R}^9)\mathbf{R}^{10}$, -alquileno (C_{1-6})- $\text{N}(\mathbf{R}^9)\mathbf{R}^{10}$, -alquileno (C_{1-6})- $\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\mathbf{R}^9)\mathbf{R}^{10}$, -alquileno (C_{1-6})- $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\mathbf{R}^9)\mathbf{R}^{10}$ o -alquileno (C_{1-6})- $\text{SO}_2-\text{N}(\mathbf{R}^9)\mathbf{R}^{10}$, en las que

\mathbf{R}^9 en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo (C_{1-6}) y cicloalquilo (C_{3-7}); y

\mathbf{R}^{10} en cada caso se selecciona independientemente de \mathbf{R}^{11} , -alquileno (C_{1-6})- \mathbf{R}^{11} , $-\text{SO}_2-\mathbf{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})-\mathbf{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ y $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\mathbf{R}^9)\mathbf{R}^{11}$; en las que \mathbf{R}^{11} y \mathbf{R}^9 son como se ha definido antes; o

30 o \mathbf{R}^5 y \mathbf{R}^6 , junto con el C al que están unidos, pueden estar unidos para formar un carbociclo de 5 ó 6 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros que además opcionalmente contiene 1 a 3 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de N, O y S, en el que cada heteroátomo de S, independientemente y cuando sea posible, puede existir en un estado oxidado, de modo que está además unido a uno o dos átomos de oxígeno para formar los grupos SO o SO₂; estando el carbociclo o heterociclo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), haloalquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), -OH, -Oalquilo (C_{1-6}), -SH, -Salquilo (C_{1-6}), -NH₂, -NHalquilo (C_{1-6}) y -N(alquilo (C_{1-6}))₂.

R⁵-B: En una realización, \mathbf{R}^5 es H, halo, alquilo (C_{1-6}), haloalquilo (C_{1-6}) o -Oalquilo (C_{1-6}).

- R⁵-C:** En una realización, R⁵ es H, halo, alquilo (C₁₋₄) o haloalquilo (C₁₋₄).
- R⁵-D:** En una realización, R⁵ es H, halo o alquilo (C₁₋₄).
- R⁵-E:** En una realización, R⁵ es F o H.
- R⁵-F:** En una realización, R⁵ es H, F o CH₃.
- 5 **R⁵-G:** En una realización, R⁵ es H.
- Cualquiera y cada definición individual de R² según se recoge en el presente documento se puede combinar con cualquiera y cada definición individual del **Núcleo**, c, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷ y R⁸ según se recoge en el presente documento.
- R⁶:**
- R⁶-A:** En una realización, R⁶ se selecciona de:
- 10 a) alquenilo (C₂₋₆), alquinilo (C₂₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), nitro, ciano, arilo y **Het**;
- b) -C(=O)-R¹¹, -C(=O)-O-R¹¹, -O-R¹¹, -S-R¹¹, -SO-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -alquieno (C₁₋₆)-R¹¹, -alquieno (C₁₋₆)-C(=O)-R¹¹, -alquieno (C₁₋₆)-C(=O)-O-R¹¹, -alquieno (C₁₋₆)-O-R¹¹, -alquieno (C₁₋₆)-S-R¹¹, -alquieno (C₁₋₆)-SO-R¹¹ o -alquieno (C₁₋₆)-SO₂-R¹¹;
- 15 en las que R¹¹ en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), alquinilo (C₂₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo y **Het**;
- y
- c) -N(R⁹)R¹⁰, -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -SO₂-N(R⁹)R¹⁰, -alquieno (C₁₋₆)-N(R⁹)R¹⁰, -alquieno (C₁₋₆)-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -alquieno (C₁₋₆)-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰ o -alquieno (C₁₋₆)-SO₂-N(R⁹)R¹⁰, en las que
- 20 R⁹ en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo (C₁₋₆) y cicloalquilo (C₃₋₇); y
- R¹⁰ en cada caso se selecciona independientemente de R¹¹, -alquieno(C₁₋₆)-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹; en las que R¹¹ y R⁹ son como se ha definido antes;
- estando cada uno del arilo y **Het** opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de
- 25 i) halo, oxo, tioxo, alquenilo (C₂₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆)-, -OH, -Oalquilo (C₁₋₆), -Ohaloalquilo (C₁₋₆), -SH, -Salquilo (C₁₋₆), -SOalquilo (C₁₋₆), -SO₂alquilo (C₁₋₆), -NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆) y -N(alquilo (C₁₋₆))₂;
- ii) alquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido con -OH, -O-haloalquilo (C₁₋₆) o -O-alquilo (C₁₋₆); y
- 30 iii) arilo o **Het**, estando cada uno de los grupos arilo y **Het** opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C₁₋₆) o COOH; y
- R⁶ también puede ser H, halo, alquilo (C₁₋₆) o haloalquilo (C₁₋₆) cuando al menos uno de R⁵ o R⁸ es distinto de H o cuando R⁷ es distinto de H, halo, alquilo (C₁₋₆) o haloalquilo (C₁₋₆), o cuando
- 35 R² es distinto de H, alquilo (C₁₋₆) o -O-alquilo (C₁₋₆); o R⁵ y R⁶, junto con el C al que están unidos, o R⁶ y R⁷, junto con el C al que están unidos, pueden estar enlazados para formar un carbociclo de 5 ó 6 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros, que opcionalmente contiene, además, 1 a 3 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de N, O y S, en el que cada heteroátomo de S independientemente y cuando sea posible, puede existir en un estado oxidado de modo que está además unido a uno o dos átomos de oxígeno para formar los grupos SO o SO₂;
- 40 estando el carbociclo o heterociclo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), -OH, -Oalquilo (C₁₋₆), -SH, -Salquilo (C₁₋₆), -NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆) y -N(alquilo (C₁₋₆))₂.
- R⁶-B:** En una realización, R⁶ se selecciona de:
- 45 a) alquenilo (C₂₋₆), arilo y **Het**; y
- b) -O-alquilo (C₁₋₆); o

R^6 también puede ser halo cuando al menos uno de R^5 o R^8 es distinto de H o cuando R^7 es distinto de H, halo, alquilo (C_{1-6}) o haloalquilo (C_{1-6}) o cuando R^2 es distinto de H, alquilo (C_{1-6}) o -O-alquilo (C_{1-6}).

5 **R^6-C :** En una realización, R^6 es H, halo, alquilo (C_{1-6}) o haloalquilo (C_{1-6}) cuando al menos uno de R^5 o R^8 es distinto de H o cuando R^7 es distinto de H, halo, alquilo (C_{1-6}) o haloalquilo (C_{1-6}), o cuando R^2 es distinto de H, alquilo (C_{1-6}) o -O-alquilo (C_{1-6}).

R^6-D : En otra realización, R^6 es $CH=CH_2$, fenilo, OCH_3 ; o

CH₃, CH_2CH_3 , H, F, Cl o Br cuando al menos uno de R^5 o R^8 es distinto de H o cuando R^7 es distinto de H, halo, alquilo (C_{1-6}) o haloalquilo (C_{1-6}) o cuando R^2 es distinto de H, alquilo (C_{1-6}) o -O-alquilo (C_{1-6}).

R^6-E : En otra realización, R^6 es $CH=CH_2$, fenilo u OCH_3 ; o

10 H, Br, CH_3 o CH_2CH_3 cuando al menos uno de R^5 o R^8 es distinto de H o cuando R^7 es distinto de H, halo, alquilo (C_{1-6}) o haloalquilo (C_{1-6}) o cuando R^2 es distinto de H, alquilo (C_{1-6}) o -O-alquilo (C_{1-6}).

R^6-F : En otra realización, R^6 es H cuando al menos uno de R^5 o R^8 es distinto de H o cuando R^7 es distinto de H, halo, alquilo (C_{1-6}) o haloalquilo (C_{1-6}) o cuando R^2 es distinto de H, alquilo (C_{1-6}) o -O-alquilo (C_{1-6}).

15 **R^6-G :** En otra realización, R^6 es $C\equiv CH$, $CH=CH_2$, fenilo u OCH_3 ; o H, Br, cuando al menos uno de R^5 o R^8 es distinto de H o cuando R^7 es distinto de H, halo, alquilo (C_{1-6}) o haloalquilo (C_{1-6}), o cuando R^2 es distinto de H, alquilo (C_{1-6}) o -O-alquilo (C_{1-6}).

Cualquiera y cada definición individual de R^6 según se recoge en el presente documento se puede combinar con cualquiera y cada definición individual del **Núcleo**, **c**, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 y R^8 según se recoge en el presente documento.

R^7 :

20 **R^7-A :** En una realización, R^7 se selecciona de:

a) alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{2-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), nitro, ciano, arilo y **Het**;

b) $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)-O-R^{11}$, $-O-R^{11}$, $-S-R^{11}$, $-SO-R^{11}$, $-SO_2-R^{11}$, -alquileno (C_{1-6})- R^{11} , -alquileno (C_{1-6})- $C(=O)-R^{11}$, -alquileno (C_{1-6})- $C(=O)-O-R^{11}$, -alquileno (C_{1-6})- $O-R^{11}$, -alquileno (C_{1-6})- $S-R^{11}$, -alquileno (C_{1-6})- $SO-R^{11}$ o -alquileno (C_{1-6})- SO_2-R^{11} ,

25 en las que R^{11} en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{2-6}), haloalquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), arilo y **Het**;

y

c) $-N(R^9)R^{10}$, $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-SO_2-N(R^9)R^{10}$, -alquileno (C_{1-6})- $N(R^9)R^{10}$, -alquileno (C_{1-6})- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$, -alquileno (C_{1-6})- $O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ o -alquileno (C_{1-6})- $SO_2-N(R^9)R^{10}$, en las que

30 R^9 en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo (C_{1-6}) y cicloalquilo (C_{3-7}); y

R^{10} en cada caso se selecciona independientemente de R^{11} , -alquilen(C_{1-6})- R^{11} , $-SO_2-R^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ y $-C(=O)N(R^9)R^{11}$; en las que R^{11} y R^9 son como se ha definido antes;

estando cada uno del arilo y **Het** opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente 35 seleccionado de

i) halo, oxo, tioxo, alquenilo (C_{2-6}), haloalquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6})-, -OH, -Oalquilo (C_{1-6}), -Ohaloalquilo (C_{1-6}), -SH, -Salquilo (C_{1-6}), -SOalquilo (C_{1-6}), -SO₂alquilo (C_{1-6}), -NH₂, -NHalquilo (C_{1-6}) y -N(alquilo (C_{1-6}))₂;

40 ii) alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido con -OH, -O-haloalquilo (C_{1-6}) o -O-alquilo (C_{1-6}); y

iii) arilo o **Het**, estando cada uno de los grupos arilo y **Het** opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C_{1-6}) o COOH; y

R^7 también puede ser H, halo, alquilo (C_{1-6}) o haloalquilo (C_{1-6}) cuando al menos uno de R^5 o R^8 es distinto de H o cuando R^6 es distinto de H, halo, alquilo (C_{1-6}) o haloalquilo (C_{1-6}), o cuando

45 R^2 es distinto de H, alquilo (C_{1-6}) o -O-alquilo (C_{1-6}); o R^6 y R^7 , junto con el C al que están unidos, o R^7 y R^8 , junto con el C al que están unidos pueden estar enlazados para formar un carbociclo de 5 ó 6 miembros o un heterociclo de 4 a 7

miembros que, opcionalmente, contiene además 1 a 3 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de N, O y S, en el que cada heteroátomo S puede existir, independientemente y en los casos en los que sea posible, en un estado oxidado, de modo que es unido adicionalmente a uno o dos átomos de oxígeno para formar los grupos SO o SO₂;

5 estando el carbociclo o heterociclo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), -OH, -Oalquilo (C₁₋₆), -SH, -Salquilo (C₁₋₆), -NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆) y -N(alquilo (C₁₋₆))₂.

R^{7-B}: En una realización, R⁷ se selecciona de:

a) alquenilo (C₂₋₆), alquinilo (C₂₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), nitro, ciano, arilo y **Het**;

10 b) -alquieno (C₁₋₆)-R¹¹, -alquieno (C₁₋₆)-O-R¹¹,

en las que R¹¹ en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), alquinilo (C₂₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo y **Het**; y

c) -N(R⁹)R¹⁰, -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -alquieno (C₁₋₆)-N(R⁹)R¹⁰, -alquieno (C₁₋₆)-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, en las que

15 R⁹ en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo (C₁₋₆) y cicloalquilo (C₃₋₇); y

R¹⁰ en cada caso se selecciona independientemente de R¹¹, -alquien(C₁₋₆)-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹; en las que R¹¹ y R⁹ son como se ha definido antes;

estando cada uno del arilo y **Het** opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de:

20 i) halo, oxo, tioxo, alquenilo (C₂₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquil(C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆)-, -OH, -Oalquilo (C₁₋₆), -Ohaloalquilo (C₁₋₆), -SH, -Salquilo (C₁₋₆), -SOalquilo (C₁₋₆), -SO₂alquilo (C₁₋₆), -NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆) y -N(alquilo (C₁₋₆))₂;

ii) alquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido con -OH, -O-haloalquilo (C₁₋₆) o -O-alquilo (C₁₋₆); y

25 iii) arilo o **Het**, estando cada uno de los grupos arilo y **Het** opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C₁₋₆) o COOH; o

R⁷ también puede ser H, halo, alquilo (C₁₋₆) o haloalquilo (C₁₋₆) cuando al menos uno de R⁵ o R⁸ es distinto de H o cuando R⁶ es distinto de H, halo, alquilo (C₁₋₆) o haloalquilo (C₁₋₆), o cuando R² es distinto de H, alquilo (C₁₋₆) o -O-alquilo (C₁₋₆).

30 **R^{7-C}:** En una realización, R⁷ se selecciona de:

a) alquenilo (C₂₋₆), ciclcolaquilo (C₃₋₇), nitro, ciano, arilo y **Het**;

b) -alquieno (C₁₋₆)-R¹¹,

en la que R¹¹ en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), alquinilo (C₂₋₆), halógenoalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo y **Het**; y

35 c) -N(R⁹)R¹⁰, -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, en las que

R⁹ en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo (C₁₋₆) y cicloalquilo (C₃₋₇); y

R¹⁰ en cada caso se selecciona independientemente de R¹¹, -alquien(C₁₋₆)-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹; en las que R¹¹ y R⁹ son como se ha definido antes;

estando cada uno del arilo y **Het** opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de

i) halo, oxo, tioxo, alquenilo (C₂₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquil(C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆)-, -OH, -Oalquilo (C₁₋₆), -Ohaloalquilo (C₁₋₆), -SH, -Salquilo (C₁₋₆), -SOalquilo (C₁₋₆), -SO₂alquilo (C₁₋₆), -NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆) y -N(alquilo (C₁₋₆))₂;

ii) alquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido con -OH, -O-haloalquilo (C₁₋₆) o -O-alquilo (C₁₋₆); y

iii) arilo o **Het**, estando cada uno de los grupos arilo y **Het** opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C_{1-6}) o COOH;

R⁷ también puede ser H, halo, alquilo (C_{1-6}) o haloalquilo (C_{1-6}) cuando al menos uno de **R⁵** o **R⁸** es distinto de H o cuando **R⁶** es distinto de H, halo, alquilo (C_{1-6}) o haloalquilo (C_{1-6}), o cuando **R²** es distinto de H, alquilo (C_{1-6}) o $-O-$ alquilo (C_{1-6}).

5 **R^{7-D}**: En una realización, **R⁷** se selecciona de:

- a) arilo o **Het**; y
- b) -alquieno (C_{1-6})-**R¹¹**,

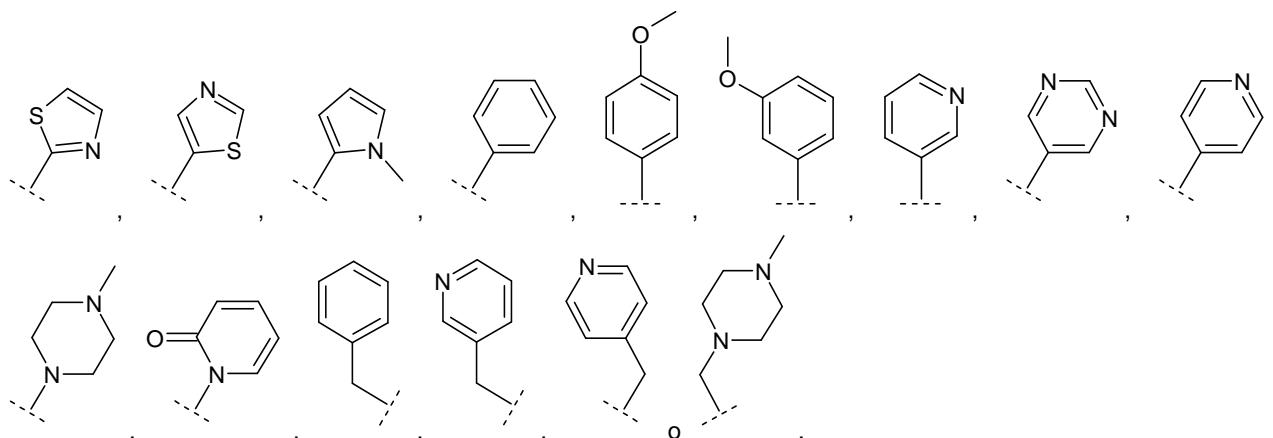
en la que **R¹¹** se selecciona, en cada caso independientemente, de arilo y **Het**;

10 estando dicho arilo y **Het** opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de:

i) halo, oxo, tioxo, haloalquilo (C_{1-6}), -OH, -Oalquilo (C_{1-6}), -Ohaloalquilo (C_{1-6}), -SH, -Salquilo (C_{1-6}), -SOalquilo (C_{1-6}), -SO₂alquilo (C_{1-6}), -NH₂, -NHalquilo (C_{1-6}) y -N(alquilo (C_{1-6}))₂; y

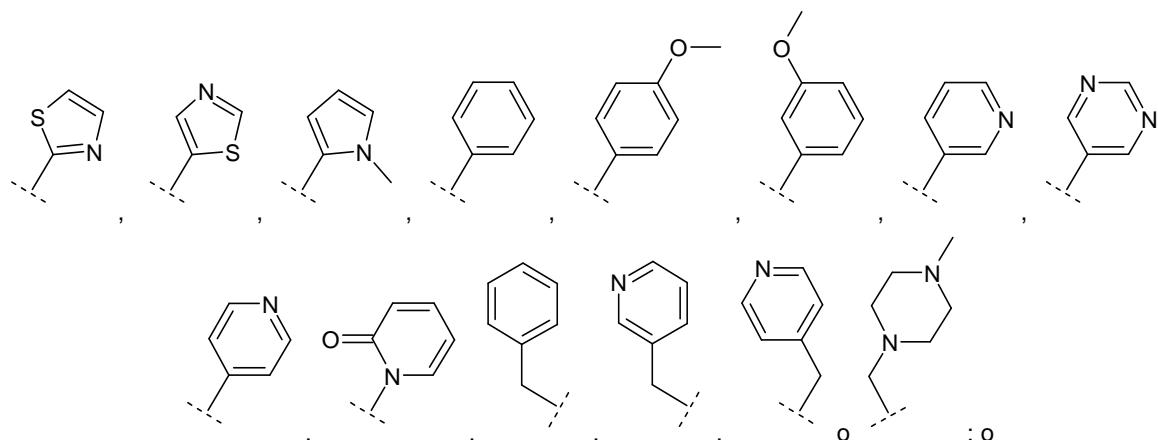
15 ii) alquilo (C_{1-6}).

R^{7-E}: En una realización, **R⁷** es CH₂OH, CN, OCH₃, CH=CH₂, ciclopropilo, NH₂, NO₂, CONH₂, NHC(=O)CH₃,



20

R^{7-F}: En una realización, **R⁷** es CH₂OH, CN, OCH₃, CH=CH₂, ciclopropilo, NH₂, NO₂, CONH₂, NHC(=O)CH₃,



H, cuando al menos uno de \mathbf{R}^5 o \mathbf{R}^8 es distinto de H o cuando \mathbf{R}^6 es distinto de H, halo, alquilo (C_{1-6}) o haloalquilo (C_{1-6}) o cuando \mathbf{R}^2 es distinto de H, alquilo (C_{1-6}) o -O-alquilo (C_{1-6}).

R⁷-G: En una realización, \mathbf{R}^7 es H cuando al menos uno de \mathbf{R}^5 o \mathbf{R}^8 es distinto de H o cuando \mathbf{R}^6 es distinto de H, halo, alquilo (C_{1-6}) o haloalquilo (C_{1-6}) o cuando \mathbf{R}^2 es distinto de H, alquilo (C_{1-6}) o -O-alquilo (C_{1-6}).

5 Cualquiera y cada definición individual de \mathbf{R}^7 según se recoge en el presente documento se puede combinar con cualquiera y cada definición individual del **Núcleo**, **c**, \mathbf{R}^2 , \mathbf{R}^3 , \mathbf{R}^4 , \mathbf{R}^5 , \mathbf{R}^6 y \mathbf{R}^8 según se recoge en el presente documento.

\mathbf{R}^8 :

R⁸-A: En otra realización, \mathbf{R}^8 se selecciona de:

a) halógeno, nitrógeno o ciano;

10 b) \mathbf{R}^{11} , $-\text{C}(=\text{O})\text{-R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-O-R}^{11}$, $-\text{O-R}^{11}$, $-\text{S-R}^{11}$, $-\text{SO-R}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{-R}^{11}$, -alquileno (C_{1-6})- \mathbf{R}^{11} , -alquileno (C_{1-6})- $\text{C}(=\text{O})\text{-R}^{11}$, -alquileno (C_{1-6})- $\text{C}(=\text{O})\text{-O-R}^{11}$, -alquileno (C_{1-6})- O-R^{11} , -alquileno (C_{1-6})- S-R^{11} , -alquileno (C_{1-6})- SO-R^{11} o -alquileno (C_{1-6})- $\text{SO}_2\text{-R}^{11}$;

en las que \mathbf{R}^{11} en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{2-6}), haloalquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), arilo y **Het**;

15

y

estando cada uno del arilo y **Het** opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de

20 i) halo, oxo, tioxo, alquenilo (C_{2-6}), haloalquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6})-, -OH, -Oalquilo (C_{1-6}), -Ohaloalquilo (C_{1-6}), -SH, -Salquilo (C_{1-6}), -SOalquilo (C_{1-6}), -SO₂alquilo (C_{1-6}), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHalquilo (C_{1-4}), -C(=O)-N(alquilo (C_{1-4}))₂, -C(=O)-arilo, -C(=O)-**Het**, NH₂, -NHalquilo (C_{1-6}) y -N(alquilo (C_{1-6}))₂;

ii) alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido con -OH, -O-haloalquilo (C_{1-6}) o -O-alquilo (C_{1-6}); y

25

iii) arilo o **Het**, donde cada uno de los grupos arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C_{1-6}) o COOH; y

c) $-\text{N}(\mathbf{R}^9)\mathbf{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-N}(\mathbf{R}^9)\mathbf{R}^{10}$, $-\text{O-C}(=\text{O})\text{-N}(\mathbf{R}^9)\mathbf{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{-N}(\mathbf{R}^9)\mathbf{R}^{10}$, -alquileno (C_{1-6})- $\text{N}(\mathbf{R}^9)\mathbf{R}^{10}$, -alquileno (C_{1-6})- $\text{C}(=\text{O})\text{-N}(\mathbf{R}^9)\mathbf{R}^{10}$, -alquileno (C_{1-6})- $\text{O-C}(=\text{O})\text{-N}(\mathbf{R}^9)\mathbf{R}^{10}$ o -alquileno (C_{1-6})- $\text{SO}_2\text{-N}(\mathbf{R}^9)\mathbf{R}^{10}$, en las que

30 \mathbf{R}^9 en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo (C_{1-6}) y cicloalquilo (C_{3-7}); y

\mathbf{R}^{10} en cada caso se selecciona independientemente de \mathbf{R}^{11} , -alquileno (C_{1-6})- \mathbf{R}^{11} , $-\text{SO}_2\text{-R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ y $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\mathbf{R}^9)\mathbf{R}^{11}$; en las que \mathbf{R}^{11} y \mathbf{R}^9 son tal como se ha definido antes;

35

o \mathbf{R}^7 y \mathbf{R}^8 , junto con el C al que están unidos, pueden estar enlazados para formar un carbociclo de 5 ó 6 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros que, opcionalmente, contiene además 1 a 3 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de N, O y S, en el que cada heteroátomo S puede existir, independientemente y en los casos en los que sea posible, en un estado oxidado, de modo que es unido adicionalmente a uno o dos átomos de oxígeno para formar los grupos SO o SO₂;

40

estando el carbociclo o heterociclo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), haloalquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), -OH, -Oalquilo (C_{1-6}), -SH, -Salquilo (C_{1-6}), -NH₂, -NHalquilo (C_{1-6}) y -N(alquilo (C_{1-6}))₂.

R⁸-B: En otra realización, \mathbf{R}^8 se selecciona de:

a) halo;

b) \mathbf{R}^{11} , $-\text{O-R}^{11}$ o -alquileno (C_{1-6})- \mathbf{R}^{11} ,

45

en las que \mathbf{R}^{11} se selecciona en cada caso independientemente de H, alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), haloalquilo (C_{1-6}), arilo y **Het**;

y

estando cada uno del arilo y **Het** opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de

5 i) halo, oxo, tioxo, haloalquilo(C₁₋₆), -OH, -Oalquilo(C₁₋₆), -Ohaloalquilo(C₁₋₆), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHalquilo(C₁₋₄), -C(=O)-N(alquilo(C₁₋₄))₂, -C(=O)-arilo, -C(=O)-**Het**, -NH₂-NHHalquilo(C₁₋₆) y -N(alquilo(C₁₋₆));

ii) alquilo (C₁₋₆); y

iii) arilo o **Het**, estando cada uno de los grupos arilo y **Het** opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C₁₋₆) o COOH; y

10 c) -N(R⁹)R¹⁰, -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -SO₂-N(R⁹)R¹⁰, -alquileno (C₁₋₆)-N(R⁹)R¹⁰, -alquileno (C₁₋₆)-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -alquileno (C₁₋₆)-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰ o -alquileno (C₁₋₆)-SO₂-N(R⁹)R¹⁰, en las que

R⁹ en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo (C₁₋₆) y cicloalquilo (C₃₋₇); y

R¹⁰ en cada caso se selecciona independientemente de R¹¹, -alquilen(C₁₋₆)-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹; en las que R¹¹ y R⁹ son como se ha definido antes.

15 R^{8-C}: En otra realización, R⁸ se selecciona de:

a) halo; y

b) H, alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), -O-haloalquilo (C₁₋₆), arilo y **Het**, -alquilen (C₁₋₆)-arilo, -alquileno (C₁₋₆)-**Het**;

20 estando cada uno del arilo y **Het** opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de

i) halo, oxo, tioxo, -Oalquilo (C₁₋₆), -Ohaloalquilo (C₁₋₆), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHalquilo (C₁₋₄), -C(=O)-N(alquilo (C₁₋₄))₂, -C(=O)-arilo, -C(=O)-**Het**; y

ii) alquilo (C₁₋₆).

R^{8-D}: En otra realización, R⁸ se selecciona de:

25 a) F, Cl, Br; y

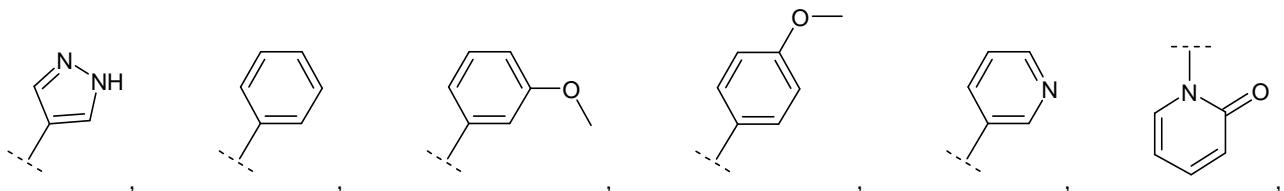
b) H, alquilo (C₁₋₃), -O-haloalquilo (C₁₋₃), fenilo y **Het**, -alquilen (C₁₋₃)-fenilo, -alquileno (C₁₋₃)-**Het**;

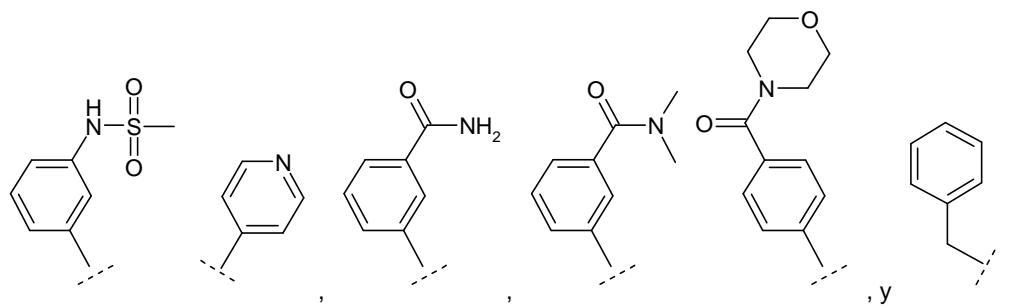
estando cada uno del arilo y **Het** opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de

30 i) oxo, tioxo, -Oalquilo (C₁₋₆), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHalquilo (C₁₋₄), -C(=O)-N(alquilo (C₁₋₄))₂, -C(=O)-arilo, -C(=O)-**Het**; y

ii) alquilo (C₁₋₆).

R^{8-E}: En otra realización, R⁸ se selecciona de: H, Br, F, CH₃, CH₂CH₃, OCF₃

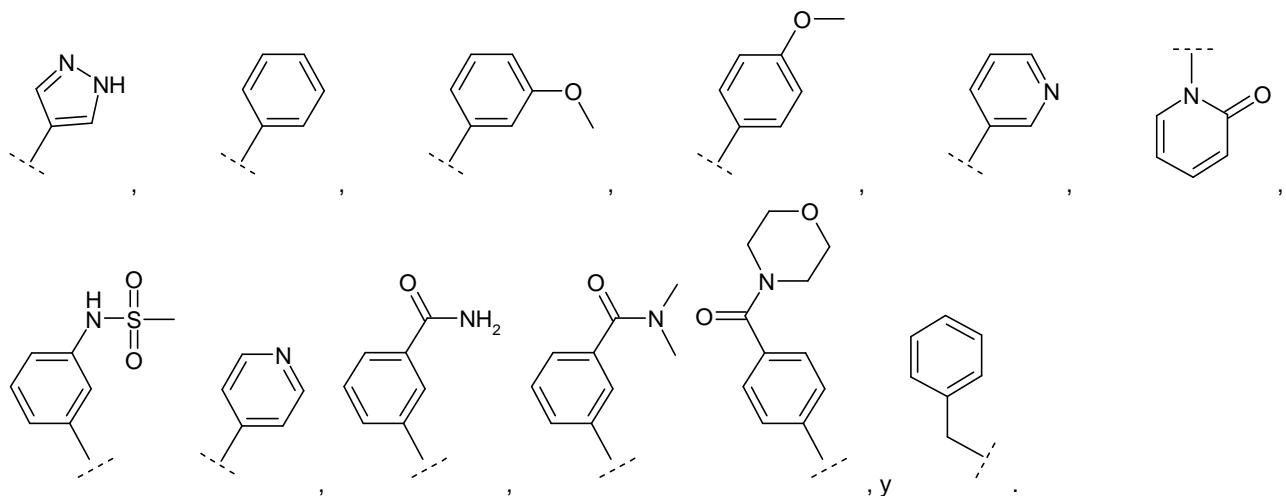




R⁸-F: En otra realización, R⁸ es H, Br, F, CH₃, CH₂CH₃ u OCF₃.

R⁸-G: En otra realización, R⁸ se selecciona de:

5



Cualquiera y cada definición individual de R⁸ según se recoge en el presente documento, se puede combinar con cualquiera y cada definición individual del **Núcleo**, **c**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶** y **R⁷** según se recoge en el presente documento.

- 10 En la siguiente tabla se presentan Ejemplos de realizaciones subgenéricas preferentes de la presente invención, en las que cada grupo sustituyente de cada realización se define de acuerdo con las definiciones expuestas anteriormente:

Realización	Núcleo	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶ :	R ⁷	R ⁸
E-1	Núcleo-A:	R ² -I	R ³ -I	R ⁴ -H:	R ⁵ -D	R ⁶ -D	R ⁷ -E	R ⁸ -D
E-2	Núcleo-A:	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -I	R ⁵ -E	R ⁶ -E	R ⁷ -D	R ⁸ -B
E-3	Núcleo-A:	R ² -E	R ³ -I	R ⁴ -J	R ⁵ -F	R ⁶ -F	R ⁷ -F	R ⁸ -G
E-4	Núcleo-A:	R ² -I	R ³ -J	R ⁴ -K	R ⁵ -G	R ⁶ -G	R ⁷ -F	R ⁸ -E

(continuación)

Realización	Núcleo	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶ :	R ⁷	R ⁸
E-5	Núcleo-A:	R ² -H	R ³ -B:	R ⁴ -L	R ⁵ -D	R ⁶ -A	R ⁷ -D	R ⁸ -F
E-6	Núcleo-A:	R ² -E	R ³ -C:	R ⁴ -H:	R ⁵ -D	R ⁶ -G	R ⁷ -D	R ⁸ -G
E-7	Núcleo-A:	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -L	R ⁵ -F	R ⁶ -F	R ⁷ -F	R ⁸ -E
E-8	Núcleo-A:	R ² -A	R ³ -A	R ⁴ -K	R ⁵ -E	R ⁶ -G	R ⁷ -B	R ⁸ -A
E-9	Núcleo-A:	R ² -B	R ³ -D	R ⁴ -H:	R ⁵ -F	R ⁶ -D	R ⁷ -C	R ⁸ -C
E-10	Núcleo-A:	R ² -C:	R ³ -E	R ⁴ -L	R ⁵ -G	R ⁶ -D	R ⁷ -A:	R ⁸ -C
E-11	Núcleo-A:	R ² -D	R ³ -A	R ⁴ -B:	R ⁵ -A	R ⁶ -E	R ⁷ -D	R ⁸ -D
E-12	Núcleo-A:	R ² -B	R ³ -F:	R ⁴ -K	R ⁵ -F	R ⁶ -D	R ⁷ -F	R ⁸ -G
E-13	Núcleo-A:	R ² -C:	R ³ -E	R ⁴ -L	R ⁵ -G	R ⁶ -E	R ⁷ -G	R ⁸ -E
E-14	Núcleo-A:	R ² -D	R ³ -B:	R ⁴ -J	R ⁵ -C	R ⁶ -F	R ⁷ -B	R ⁸ -G
E-15	Núcleo-A:	R ² -E	R ³ -G	R ⁴ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -G	R ⁷ -G	R ⁸ -D
E-16	Núcleo-A:	R ² -G	R ³ -A	R ⁴ -B:	R ⁵ -A	R ⁶ -D	R ⁷ -G	R ⁸ -E
E-17	Núcleo-A:	R ² -F	R ³ -H	R ⁴ -E	R ⁵ -D	R ⁶ -E	R ⁷ -A:	R ⁸ -F
E-18	Núcleo-A:	R ² -H	R ³ -C:	R ⁴ -D	R ⁵ -B	R ⁶ -F	R ⁷ -G	R ⁸ -B
E-19	Núcleo-A:	R ² -I	R ³ -D	R ⁴ -F	R ⁵ -D	R ⁶ -A	R ⁷ -C	R ⁸ -C
E-20	Núcleo-A:	R ² -I	R ³ -I	R ⁴ -C	R ⁵ -E	R ⁶ -B	R ⁷ -G	R ⁸ -A
E-21	Núcleo-A:	R ² -I	R ³ -I	R ⁴ -H:	R ⁵ -D	R ⁶ -D	R ⁷ -E	R ⁸ -G
E-22	Núcleo-A:	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -H:	R ⁵ -D	R ⁶ -D	R ⁷ -E	R ⁸ -G
E-23	Núcleo-A:	R ² -E	R ³ -I	R ⁴ -H:	R ⁵ -D	R ⁶ -D	R ⁷ -E	R ⁸ -G
E-24	Núcleo-B:	R ² -I	R ³ -I	R ⁴ -H:	R ⁵ -D	R ⁶ -D	R ⁷ -E	R ⁸ -D
E-25	Núcleo-B:	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -I	R ⁵ -E	R ⁶ -E	R ⁷ -D	R ⁸ -B
E-26	Núcleo-B:	R ² -E	R ³ -I	R ⁴ -J	R ⁵ -F	R ⁶ -F	R ⁷ -F	R ⁸ -G
E-27	Núcleo-B:	R ² -I	R ³ -J	R ⁴ -K	R ⁵ -G	R ⁶ -G	R ⁷ -F	R ⁸ -E
E-28	Núcleo-B:	R ² -I	R ³ -I	R ⁴ -K	R ⁵ -G	R ⁶ -G	R ⁷ -F	R ⁸ -E
E-29	Núcleo-B:	R ² -I	R ³ -I	R ⁴ -K	R ⁵ -G	R ⁶ -G	R ⁷ -G	R ⁸ -E
E-30	Núcleo-B:	R ² -H	R ³ -B:	R ⁴ -L	R ⁵ -D	R ⁶ -A	R ⁷ -D	R ⁸ -F

(continuación)

Realización	Núcleo	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶ :	R ⁷	R ⁸
E-31	Núcleo-B:	R ² -E	R ³ -C:	R ⁴ -H:	R ⁵ -D	R ⁶ -G	R ⁷ -D	R ⁸ -G
E-32	Núcleo-B:	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -L	R ⁵ -F	R ⁶ -F	R ⁷ -F	R ⁸ -E
E-33	Núcleo-B:	R ² -I	R ³ -I	R ⁴ -J	R ⁵ -F	R ⁶ -B	R ⁷ -E	R ⁸ -B
E-34	Núcleo-B:	R ² -E	R ³ -B:	R ⁴ -K	R ⁵ -G	R ⁶ -D	R ⁷ -E	R ⁸ -D
E-35	Núcleo-B:	R ² -E	R ³ -C:	R ⁴ -J	R ⁵	R ⁶ -E	R ⁷ -D	R ⁸ -E
E-36	Núcleo-B:	R ² -H	R ³ -E	R ⁴ -J	R ⁵ -C	R ⁶ -C	R ⁷ -F	R ⁸ -D
E-37	Núcleo-B:	R ² -H	R ³ -F:	R ⁴ -I	R ⁵ -D	R ⁶ -F	R ⁷ -F	R ⁸ -B
E-38	Núcleo-B:	R ² -A	R ³ -A	R ⁴ -K	R ⁵ -E	R ⁶ -G	R ⁷ -B	R ⁸ -A
E-39	Núcleo-B:	R ² -B	R ³ -D	R ⁴ -H:	R ⁵ -F	R ⁶ -D	R ⁷ -C	R ⁸ -C
E-40	Núcleo-B:	R ² -C:	R ³ -E	R ⁴ -L	R ⁵ -G	R ⁶ -D	R ⁷ -A:	R ⁸ -C
E-41	Núcleo-B:	R ² -D	R ³ -A	R ⁴ -B:	R ⁵ -A	R ⁶ -E	R ⁷ -D	R ⁸ -D
E-42	Núcleo-B:	R ² -E	R ³ -J	R ⁴ -C	R ⁵ -B	R ⁶ -A	R ⁷ -F	R ⁸ -B
E-43	Núcleo-B:	R ² -F	R ³ -I	R ⁴ -D	R ⁵ -D	R ⁶ -B	R ⁷ -E	R ⁸ -B
E-44	Núcleo-B:	R ² -G	R ³ -C:	R ⁴ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -C	R ⁷ -D	R ⁸ -C
E-45	Núcleo-B:	R ² -A	R ³ -D	R ⁴ -A	R ⁵ -F	R ⁶ -C	R ⁷ -E	R ⁸ -D
E-46	Núcleo-B:	R ² -B	R ³ -F:	R ⁴ -K	R ⁵ -F	R ⁶ -D	R ⁷ -F	R ⁸ -G
E-47	Núcleo-B:	R ² -C:	R ³ -E	R ⁴ -L	R ⁵ -G	R ⁶ -E	R ⁷ -G	R ⁸ -E
E-48	Núcleo-B:	R ² -D	R ³ -B:	R ⁴ -J	R ⁵ -C	R ⁶ -F	R ⁷ -B	R ⁸ -G
E-49	Núcleo-B:	R ² -E	R ³ -G	R ⁴ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -G	R ⁷ -G	R ⁸ -D
E-50	Núcleo-B:	R ² -G	R ³ -A	R ⁴ -B:	R ⁵ -A	R ⁶ -D	R ⁷ -G	R ⁸ -E
E-51	Núcleo-B:	R ² -F	R ³ -H	R ⁴ -E	R ⁵ -D	R ⁶ -E	R ⁷ -A:	R ⁸ -F
E-52	Núcleo-B:	R ² -H	R ³ -C:	R ⁴ -D	R ⁵ -B	R ⁶ -F	R ⁷ -G	R ⁸ -B
E-53	Núcleo-B:	R ² -I	R ³ -D	R ⁴ -F	R ⁵ -D	R ⁶ -A	R ⁷ -C	R ⁸ -C
E-54	Núcleo-B:	R ² -I	R ³ -I	R ⁴ -C	R ⁵ -E	R ⁶ -B	R ⁷ -G	R ⁸ -A
E-55	Núcleo-B:	R ² -I	R ³ -I	R ⁴ -H:	R ⁵ -D	R ⁶ -D	R ⁷ -E	R ⁸ -G
E-56	Núcleo-B:	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -H:	R ⁵ -D	R ⁶ -D	R ⁷ -E	R ⁸ -G

(continuación)

Realización	Núcleo	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶ :	R ⁷	R ⁸
E-57	Núcleo-B:	R ² -E	R ³ -I	R ⁴ -H:	R ⁵ -D	R ⁶ -D	R ⁷ -E	R ⁸ -G
E-58	Núcleo-C:	R ² -I	R ³ -I	R ⁴ -H:	R ⁵ -D	R ⁶ -D	R ⁷ -E	R ⁸ -D
E-59	Núcleo-C:	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -I	R ⁵ -E	R ⁶ -E	R ⁷ -D	R ⁸ -B
E-60	Núcleo-C:	R ² -E	R ³ -I	R ⁴ -J	R ⁵ -F	R ⁶ -F	R ⁷ -F	R ⁸ -G
E-61	Núcleo-C:	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -H:	R ⁵ -D	R ⁶ -D	R ⁷ -E	R ⁸ -G
E-62	Núcleo-C:	R ² -E	R ³ -I	R ⁴ -H:	R ⁵ -D	R ⁶ -D	R ⁷ -E	R ⁸ -G

Ejemplos de compuestos más preferentes de acuerdo con la presente invención son cada compuesto individual listado en las siguientes Tablas 1 a 4.

- 5 En general, se pretenden todas las formas tautómeras e isómeras y mezclas de las mismas, por ejemplo tautómeros individuales, isómeros geométricos, estereoisómeros, atropoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, racematos, mezclas racémicas o no racémicas de estereoisómeros, mezclas de diastereoisómeros, o mezclas de cualquiera de las formas que anteceden de una estructura o compuesto químico, a menos que se indique la estereoquímica específica o forma isómera específicamente en el nombre del compuesto o estructura.
- 10 Es bien conocido en la técnica que la actividad biológica y farmacológica de un compuesto es sensible a la estereoquímica del compuesto. De esta manera, por ejemplo, los enantiómeros a menudo presentan una actividad biológica notablemente diferente, incluyendo diferencias en propiedades farmacocinéticas, que incluyen el metabolismo, unión a proteínas y similares, y propiedades farmacológicas, que incluyen el tipo de actividad presentada, el grado de actividad, la toxicidad y similares. De esta manera, un especialista en la técnica apreciará que un enantiómero puede ser más activo o puede presentar efectos beneficiosos cuando está en mayor cantidad que el otro enantiómero o cuando se separa del otro enantiómero. Además, un especialista en la técnica conocerá el modo de separar, enriquecer o preparar selectivamente los enantiómeros de los compuestos de la presente invención a partir de esta descripción y del conocimiento en la técnica.
- 15 La preparación de estereoisómeros puros, por ejemplo enantiómeros y diastereoisómeros, o de mezclas con un exceso enantiomérico (ee) deseado o con pureza enantiomérica, se consigue por uno o más de los muchos procedimientos de (a) separación o resolución de enantiómeros, o (b) síntesis enantioméricamente selectiva conocida por los especialistas en la técnica, o una combinación de los dos procedimientos. Estos procedimientos de resolución generalmente se basan en el reconocimiento quiral e incluyen, por ejemplo, cromatografía usando fases estacionarias quirales, formación de complejos hospedador-huésped enantioméricamente selectivos, resolución o síntesis usando auxiliares quirales,
- 20 25 30
- síntesis enantioméricamente selectiva, resolución cinética enzimática y no enzimática, o cristalización enantioméricamente selectiva espontánea. Dichos procedimientos se describen, en general, en Chiral Separation Techniques: A Practical Approach (2^a Ed.), G. Subramanian (ed.), Wiley-VCH, 2000; T. E. Beesley y R. P. W. Scott, Chiral Chromatography, John Wiley & Sons, 1999; y Satinder Ahuja, Chiral Separations by Chromatography, Am. Chem. Soc., 2000, que se incorporan a la presente memoria como referencia. Además, existen procedimientos, igualmente bien conocidos, para la cuantificación del exceso enantiomérico o la pureza, por ejemplo CG, HPLC, CE o RMN, y la asignación de configuración absoluta y conformación, por ejemplo CD, ORD, cristalográfia por rayos X o RMN.

Composición farmacéutica

- Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un mamífero con necesidad de tratamiento de infección por VIH en forma de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más excipientes, coadyuvantes o vehículos convencionales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. La formulación específica de la composición se determina por la solubilidad y naturaleza química del compuesto, la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar. La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede administrar por vía oral o sistémica.
- 35
- 40
- Cuando un enantiómero de un ingrediente activo quiral tiene una actividad biológica diferente del otro, se contempla que la composición farmacéutica de acuerdo con la invención pueda comprender una mezcla racémica del ingrediente activo, una mezcla enriquecida en un enantiómero del ingrediente activo o un enantiómero puro del ingrediente activo.

Se contempla que la mezcla enriquecida en un enantiómero del ingrediente activo contenga de más del 50 % hasta aproximadamente el 100 % de un enantiómero del ingrediente activo y de aproximadamente el 0 % hasta menos del 50 % del otro enantiómero del ingrediente activo. Preferentemente, cuando la composición comprende una mezcla enriquecida en un enantiómero del ingrediente activo o un enantiómero puro del ingrediente activo, la composición

5 comprende de más del 50 % hasta aproximadamente el 100 % de, o sólo, el enantiómero más fisiológicamente activo y/o el enantiómero menos tóxico. Es bien conocido que un enantiómero de un ingrediente activo puede ser el más fisiológicamente activo para una indicación terapéutica, mientras que el otro enantiómero del ingrediente activo puede ser el más fisiológicamente activo para una indicación terapéutica diferente; por lo tanto la constitución enantiomérica preferente de la composición farmacéutica puede diferir para el uso de la composición en el tratamiento de diferentes

10 indicaciones terapéuticas.

Para la administración por vía oral el compuesto, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede formular en cualquier forma de dosificación aceptable por vía oral, incluidas, pero sin limitarse a, suspensiones y soluciones acuosas, cápsulas o comprimidos. Para la administración sistémica, que incluye, pero no se limita a, la administración por técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, 15 intrasinovial, intrasternal, intratecal e intralesional, se prefiere usar una solución del compuesto, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en un vehículo acuoso estéril, farmacéuticamente aceptable.

Los soportes, adyuvantes, vehículos, excipientes y aditivos farmacéuticamente aceptables, así como los procedimientos de formulación de composiciones farmacéuticas para diversas vías de administración son bien conocidos por los especialistas en la técnica y se describen en textos farmacéuticos tales como Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a Edición, Lippincott Williams & Wilkins, 2005; y L.V. Allen, N.G. Popovich y H.C. Ansel, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 8^a ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2004, que se incorporan al presente documento por referencia.

20 La dosificación administrada dependerá de factores conocidos, que incluyen, pero sin limitación, la actividad y características farmacodinámicas del compuesto específico empleado y de su modo, periodo y vía de administración; la edad, dieta, sexo, peso corporal y estado general de salud del receptor; la naturaleza y el grado de los síntomas; la gravedad y el transcurso de la infección; el tipo de tratamiento simultáneo; la frecuencia de tratamiento; el efecto deseado; y el criterio del médico que lo esté tratando. En general, el compuesto se administra, del modo más deseable, con un nivel de dosificación que, en general, proporcionará resultados antivirales eficaces sin provocar efectos secundarios dañinos ni perjudiciales.

25 30 Se puede esperar que una dosis diaria del ingrediente activo sea de aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, siendo la dosis preferente de aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 50 mg/kg. Típicamente, la composición farmacéutica de la presente invención se administrará de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces por día o, alternativamente, en forma de una infusión continua. Dicha administración se puede usar como terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar 35 con los materiales de soporte para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del hospedador tratado y de la vía de administración particular. Una preparación típica contendrá de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 95 % de compuesto activo (peso/peso). Preferentemente, dichas preparaciones contienen de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 80 % del compuesto activo.

40 Por lo tanto, de acuerdo con una realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una mezcla racémica del compuesto de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización alternativa proporciona una composición farmacéutica que comprende una mezcla enriquecida en un enantiómero del compuesto de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización adicional proporciona una composición farmacéutica que comprende un enantiómero puro del compuesto de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 **Terapia de combinación**

Se contempla una terapia de combinación en la que un compuesto de acuerdo con la invención, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra conjuntamente con al menos un agente antiviral adicional. Los agentes adicionales se pueden combinar con compuestos de la presente invención para crear una forma de dosificación individual. Alternativamente, estos agentes adicionales se pueden administrar por separado, al mismo tiempo o secuencialmente, como parte de una forma de dosificación múltiple.

50 Cuando la composición farmacéutica de la presente invención comprende una combinación de un compuesto de acuerdo con la invención, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes antivirales adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deberían estar presentes a niveles de dosificación de entre aproximadamente el 10 y el 100 %, y más Preferentemente entre aproximadamente el 10 y el 80 % de la dosificación normalmente administrada en un régimen de monoterapia. En el caso de una interacción sinérgica entre el compuesto de la invención y el agente o los agentes antivirales adicionales, la dosificación de cualquiera o de todos los agentes

activos en la combinación se puede reducir en comparación con la dosificación administrada normalmente en un régimen de monoterapia.

Los agentes antivirales contemplados para usar en dicha terapia de combinación incluyen agentes (compuestos o productos biológicos) que son eficaces para inhibir la formación y/o replicación de un virus en un mamífero, que incluyen, pero no se limitan a, agentes que interfieren con cualquiera de los mecanismos del hospedador o del virus necesarios para la formación y/o replicación de un virus en un mamífero. Agentes de este tipo se pueden seleccionar de:

- NRTI (inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa), que incluyen, pero no se limitan a zidovudina (AZT), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), emtricitabina, abacavir succinato, elvucitabina, adefovir dipivoxilo, lobucavir (BMS-180194), iodenosina (FddA) y tenofovir, incluidos tenofovir disoproxilo y tenofovir disoproxilo sal fumarato, COMBIVIR™ (contiene 3TC y AZT), TRIZIVIR™ (contiene abacavir, 3TC y AZT), TRUVADATM (contiene tenofovir y emtricitabina), EPZICOM™ (contiene abacavir y 3TC);
- NNRTI (inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa), que incluyen, pero no se limitan a nevirapina, delaviradina, efavirenz, etravirina y rilpivirina;
- inhibidores de proteasa que incluyen, pero no se limitan a ritonavir, tipranavir, saquinavir, nelfinavir, indinavir, amprenavir, fosamprenavir, atazanavir, lopinavir, darunavir (TMC-114), lasinavir y brecanavir (VX-385);
- inhibidores de entrada que incluyen, pero no se limitan a
 - antagonistas de CCR5 (que incluyen, pero no se limitan a maraviroc, vicriviroc, INCB9471 y TAK-652),
 - antagonistas de CXCR4 (que incluyen, pero no se limitan a, AMD-11070),
- inhibidores de la fusión (que incluyen, pero no se limitan a enfuvirtida (T-20), TR1-1144 y TR1-999) y
 - otros (que incluyen, pero no se limitan a BMS-488043);
- inhibidores de integrasa (que incluyen, pero no se limitan a raltegravir (MK-0518), BMS-707035 y elvitegravir (GS 9137));
- inhibidores de TAT;
- inhibidores de la maduración (que incluyen, pero no se limitan a berivimat (PA-457));
- agentes inmunomoduladores (que incluyen, pero no se limitan a levamisol); y
- otros agentes antivirales, que incluyen hidroxiurea, ribavirina, IL-2, IL-12 y pensafusida.

Además, un compuesto de acuerdo con la invención se puede usar con al menos otro compuesto de acuerdo con la invención o con uno o más agentes antifúngicos o antibacterianos (que incluyen, pero no se limitan a fluconazol).

Por lo tanto, de acuerdo con una realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende adicionalmente uno o más agentes antivirales.

Una realización adicional proporciona la composición farmacéutica de la presente invención, en la que uno o varios agentes antivirales comprenden al menos un NNRTI.

De acuerdo con otra realización de la composición farmacéutica de la presente invención, el uno o varios agentes antivirales comprenden al menos un NRTI.

De acuerdo con otra realización más de la composición farmacéutica de la presente invención, el uno o varios agentes antivirales comprenden al menos un inhibidor de proteasas.

De acuerdo con otra realización más de la composición farmacéutica de la presente invención, el uno o varios agentes antivirales comprenden al menos un inhibidor de entrada.

De acuerdo con una realización adicional de la composición farmacéutica de la presente invención, el uno o varios agentes antivirales comprenden al menos un inhibidor de integrasa.

Un compuesto de acuerdo con la presente invención también se puede usar como un reactivo de laboratorio o un reactivo de investigación. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede usar como control positivo para validar ensayos, que incluyen pero no se limitan a, ensayos sustitutivos basados en células y ensayos de replicación vírica *in vitro* o *in vivo*.

Además, un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede usar para tratar o prevenir la contaminación vírica de materiales y, por lo tanto, reducir el riesgo de una infección vírica de personal de laboratorio o médico o de pacientes que entran en contacto con materiales de este tipo (p. ej. sangre, tejido, instrumentos y prendas para cirugía, instrumentos y prendas para laboratorio y aparatos y materiales para la recogida de sangre).

5 **Derivados que comprenden un marcador detectable**

Otro aspecto de la invención proporciona un derivado de un compuesto de fórmula (I), comprendiendo el derivado un marcador detectable. Un marcador de este tipo permite el reconocimiento, ya sea directa o indirectamente, del derivado, de modo que éste pueda ser detectado, medido o cuantificado. El marcador detectable puede ser por sí mismo detectable, medible o cuantificable, o puede interactuar con uno o más de otros restos que, por sí mismos, comprenden uno o más marcadores detectables, de modo que la interacción entre ellos permite que el derivado sea detectado, medido o cuantificado.

10 Derivados de este tipo se pueden usar como sondas para estudiar la replicación del VIH, que incluyen, pero no se limitan al estudio del mecanismo de acción de proteínas víricas y del hospedador implicadas en la replicación del VIH, estudio de cambios conformacionales sufridos por proteínas víricas y del hospedador de este tipo en diversas condiciones y estudio de interacciones con entidades que se unen o interactúan de otro modo con estas proteínas víricas y del hospedador. Derivados de acuerdo con este aspecto de la invención se pueden usar en ensayos para identificar compuestos que interactúan con proteínas virales y del hospedador, incluyendo los ensayos, pero no estando limitados a ensayos de desplazamiento que miden el grado al que se desplaza el derivado de interactuar con las proteínas víricas y del hospedador. Un uso preferente de derivados de acuerdo con este aspecto de la invención en ensayos para identificar inhibidores de la integrasa del VIH. Derivados de este tipo se pueden usar también para formar interacciones covalentes o no covalentes con las proteínas víricas y del hospedador o para identificar residuos de las proteínas víricas y del hospedador que interactúan con los compuestos de la invención.

15 Marcadores detectables contemplados para uso con derivados de los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a marcadores fluorescentes, marcadores quimioluminiscentes, cromóforos, anticuerpos, marcadores enzimáticos, isótopos radiactivos, etiquetas de afinidad y grupos fotorreactivos.

20 Un marcador fluorescente es un marcador que fluoresce, emitiendo luz de una longitud de onda tras la absorción de luz de una longitud de onda diferente. Marcadores fluorescentes incluyen, pero no se limitan a fluoresceína; Texas Red; aminometilcumarina; colorantes de tiocianato, que incluyen, pero no se limitan a tetrametiltiocianato (TAMRA); colorantes Alexa, que incluyen, pero no se limitan a Alexa Fluor® 555; colorantes de cianina, que incluyen, pero no se limitan a Cy3; moléculas fluorescentes basadas en la serie de europio o lantánido; y similares.

25 Un marcador quimioluminiscente es un marcador que puede sufrir una reacción química que produce luz. Marcadores quimioluminiscentes incluyen, pero no se limitan a luminol, luciferina, lucigenina, y similares.

30 Un cromóforo es un marcador que absorbe selectivamente determinadas longitudes de onda de luz visible, al tiempo que transmite o refleja otras, provocando con ello que los compuestos que contienen el cromóforo aparezcan coloreados. Los cromóforos incluyen, pero no se limitan a, colorantes naturales y sintéticos.

35 Un anticuerpo es una proteína producida por el sistema inmunitario de un mamífero en respuesta a un antígeno específico, que se une específicamente a ese antígeno. Anticuerpos contemplados para uso como marcadores detectables de acuerdo con la invención incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos contra lo siguiente: etiquetas de polihistidina, glutation-S-transferasa (GST), hemoaglutinina (HA), etiquetas de epítopos FLAG®, etiqueta Myc, proteína de unión a maltosa (MBP), proteína fluorescente verde (GFP) y similares.

40 Un marcador enzimático es una enzima, cuya presencia se puede detectar por medio de un ensayo específico para la actividad catalítica de la enzima. Marcadores enzimáticos contemplados para uso como marcadores detectables de acuerdo con la invención incluyen, pero no se limitan a, luciferasa, peroxidasa de rábano picante (HRP), β-galactosidasa y similares.

45 Un isótopo radiactivo es un isótopo de un átomo que produce radiación tras el decaimiento radiactivo. Isótopos radiactivos incluyen, pero no se limitan a, ¹⁴C, ³H, ³¹P, ¹²¹I, ¹²⁵I y similares.

50 Una etiqueta de afinidad es un marcador que tiene una fuerte afinidad por otro resto, designado en el presente documento como un participante en la unión. Una etiqueta de afinidad de este tipo se puede usar para formar un complejo con el participante en la unión, de modo que el complejo se puede detectar selectivamente o separar de una mezcla. Etiquetas de afinidad incluyen, pero no se limitan a biotina o un derivado de la misma, un polipéptido histidina, una poliarginina, un resto azúcar amilosa o un epítopo definido, reconocible por un anticuerpo específico; epítopos adecuados incluyen, pero no se limitan a, glutation-S-transferasa (GST), hemoaglutinina (HA), etiquetas de epítopos FLAG®, etiqueta Myc, proteína de unión a maltosa (MBP), proteína fluorescente verde (GFP) y similares.

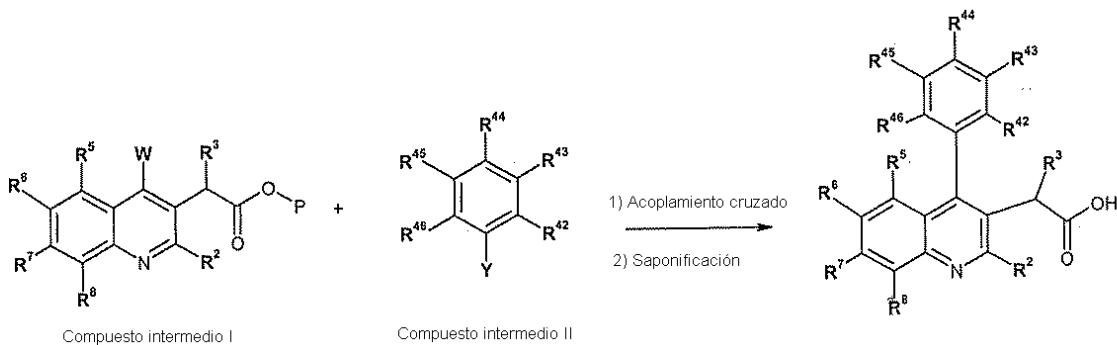
55 Además, los compuestos de la invención usados como sondas se pueden marcar con un grupo fotorreactivo que, tras activación por la luz, se transforma de un grupo inerte en una especie reactiva, tal como un radical libre. Un grupo de

este tipo se puede usar para activar el derivado, de modo que pueda formar un enlace covalente con uno o más residuos de una proteína viral o de hospedador. Los grupos fotorreactivos incluyen, pero no se limitan a, marcadores de fotoafinidad tales como benzofenona y grupos azida.

Metodología y síntesis

- 5 La síntesis de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención se logra convenientemente siguiendo el proceso general esbozado en los esquemas que figuran más adelante, en los que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son como se definen en el presente documento. Se proporciona una instrucción adicional a un experto en la técnica mediante los ejemplos específicos recogidos aquí en lo que sigue.

Esquema 1: Conjunto de inhibidores



10

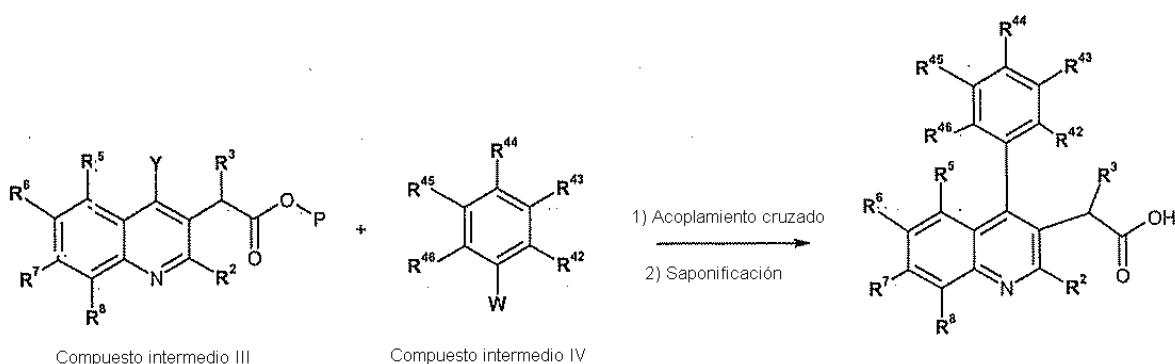
en las que R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} y R^{46} pueden ser sustituyentes en el resto fenilo o (R^{42} y R^{43}), (R^{43} y R^{44}), (R^{44} y R^{45}) o (R^{45} y R^{46}) pueden estar enlazados con el fin de formar un carbociclo o heterociclo, **W** es yodo, bromo, cloro u OTf, **Y** es $B(OH)_2$ o ésteres de boronato, tales como $B(OCH_3)_2$ y $B(OC(CH_3)_2C(CH_3)_2O)$, yodo, SnR_3 , en donde R es alquilo (C₁₋₆), ZnX , en donde X es halo, y P es un grupo protector, tal como grupos protectores, comúnmente usados para ácidos carboxílicos, que incluyen, pero no se limitan a un éster metílico o etílico.

15

Por parte de los expertos en la técnica pueden contemplarse varios procedimientos de acoplamiento entre el intermedio (I) (es decir el esqueleto de quinolina) y el intermedio (II) (es decir, sustituyente R^4). Por ejemplo, pero no limitados a acoplamiento cruzado de Suzuki entre el derivado de ácido borónico o de éster boronato del intermedio (II) y el derivado halo o triflato del intermedio (I), acoplamiento cruzado de Ullmann catalizado por cobre entre los derivados de yodo de los intermedios (I) y (II), acoplamiento cruzado de Negishi entre el reactivo de aril-cinc del intermedio (II) y el derivado de yodo o triflato del intermedio (I), y acoplamiento de Stille entre el reactivo de aril-estaño de (II) y el derivado de bromo o yodo del intermedio (I) según se muestra antes, pueden conducir, después de la saponificación, a los compuestos de fórmula (I).

20

Alternativamente, se pueden usar los mismos procedimientos de acoplamiento cruzado intercambiando los participantes en el acoplamiento tal como se muestra más adelante. Por ejemplo, el acoplamiento cruzado de tipo Suzuki, Negishi y Stille entre el derivado de ácido borónico o éster de boronato, el reactivo de aril-cinc o el reactivo de aril-estaño del intermedio de quinolina (III) y el derivado de yodo, bromo, cloro o triflato del intermedio (IV) también puede conducir, después de la saponificación, a los compuestos de la invención de fórmula (I),



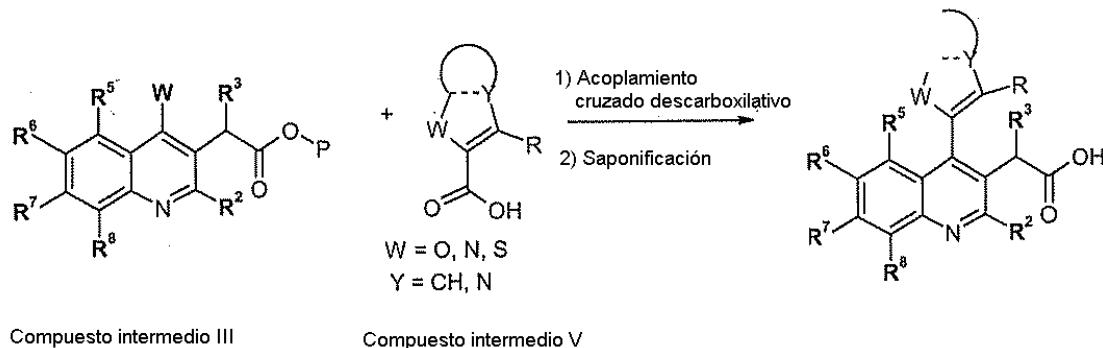
25

en las que R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} y R^{46} son como se han definido anteriormente y **W** es yodo, bromo, cloro u OTf, **Y** es $B(OH)_2$ o ésteres de boronato, tales como $B(OCH_3)_2$ y $B(OC(CH_3)_2C(CH_3)_2O)$, SnR_3 , en donde R es alquilo (C₁₋₆), y ZnX , en donde X es halo.

Además, se pueden contemplar modificaciones más adelante del producto, tales como conversión de una amina de tipo

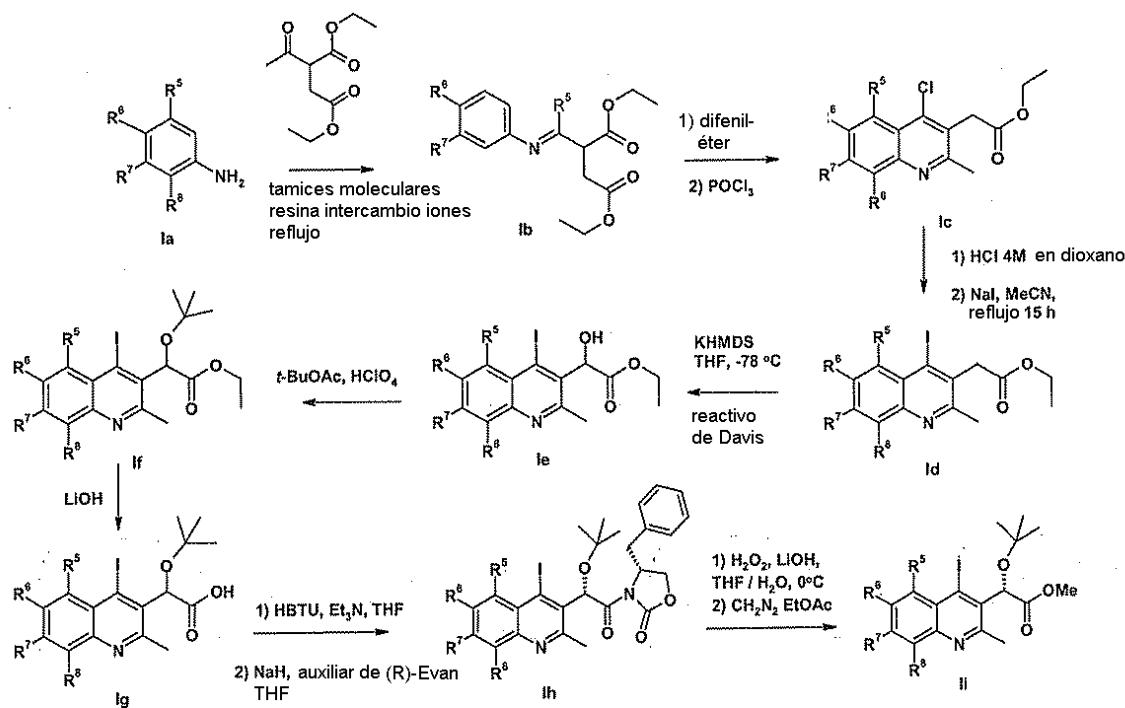
anilina en un sustituyente de cloro o bromo a través de la reacción de Sandmeyer o de la alquilación, o la deshalogenación a través de reducción.

Adicionalmente, el intermedio III se puede usar para reacciones de acoplamiento cruzado de biajilo descarboxilativas, similares a las descritas por Forgione, Bilodeau y colaboradores, J. Am. Chem. Soc. **2006**, 128, 11350-11351, incorporado en el presente documento como referencia, tal como se muestra más adelante:



en las que W es yodo, bromo, cloro u OTf, R puede ser un sustituyente en el anillo y P es tal como se define en el presente documento.

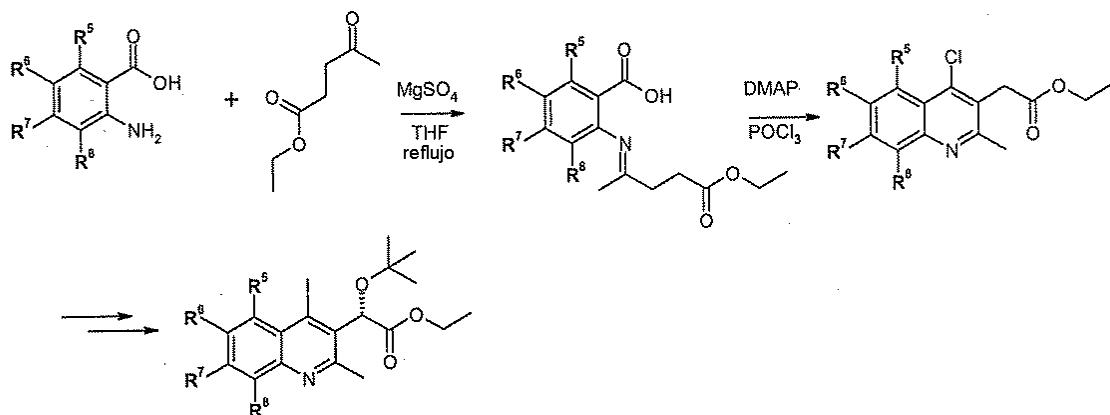
10 Esquema 1A



15 se condensa con una cetona funcionalizada en condiciones de deshidratación. Este producto intermedio se cicla luego en condiciones térmicas, seguido de halogenación del alcohol resultante. La cadena lateral del éster de ácido acético se puede oxidar y proteger proporcionando el resto éster de ácido alfa t-butoxi-acético tal como se muestra. La separación de los enantiómeros se puede conseguir mediante la formación de diastereoisómeros, mediante la adición de un agente auxiliar quiral, tal como una oxazolidinona, seguido de conversión en el éster correspondiente por medios conocidos.

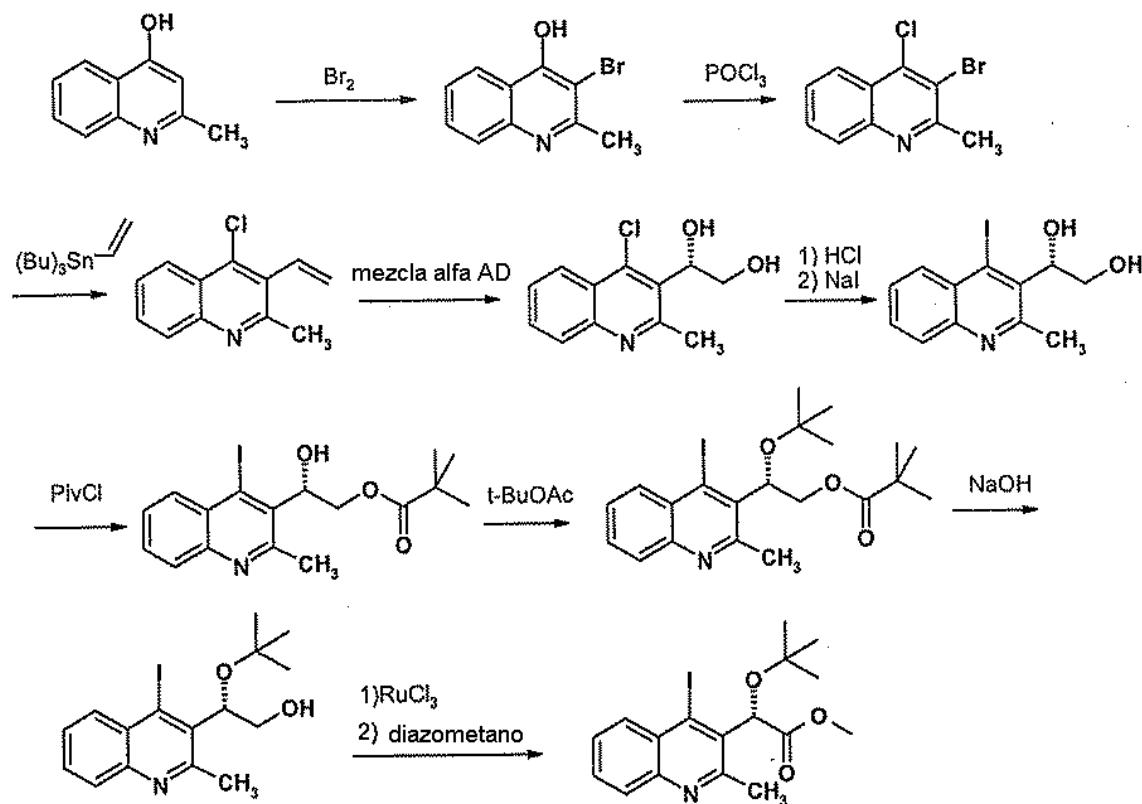
Alternativamente, también se puede usar una modificación de este enfoque para preparar el esqueleto de quinolina tal como se muestra en el Esquema 2. En este procedimiento, un derivado de ácido antranílico apropiadamente sustituido se puede condensar en condiciones de deshidratación con una cetona apropiada y, subsiguientemente, ciclar en condiciones de DMAP/POCl₃ para formar la 4-cloroquinolina. Luego se puede realizar una elaboración ulterior según se esboza en el Esquema 1A.

5

Esquema 2:

Además, en una vía alternativa, se puede acceder al esqueleto de quinolina de una manera enantioméricamente selectiva según se esboza en el Esquema 3.

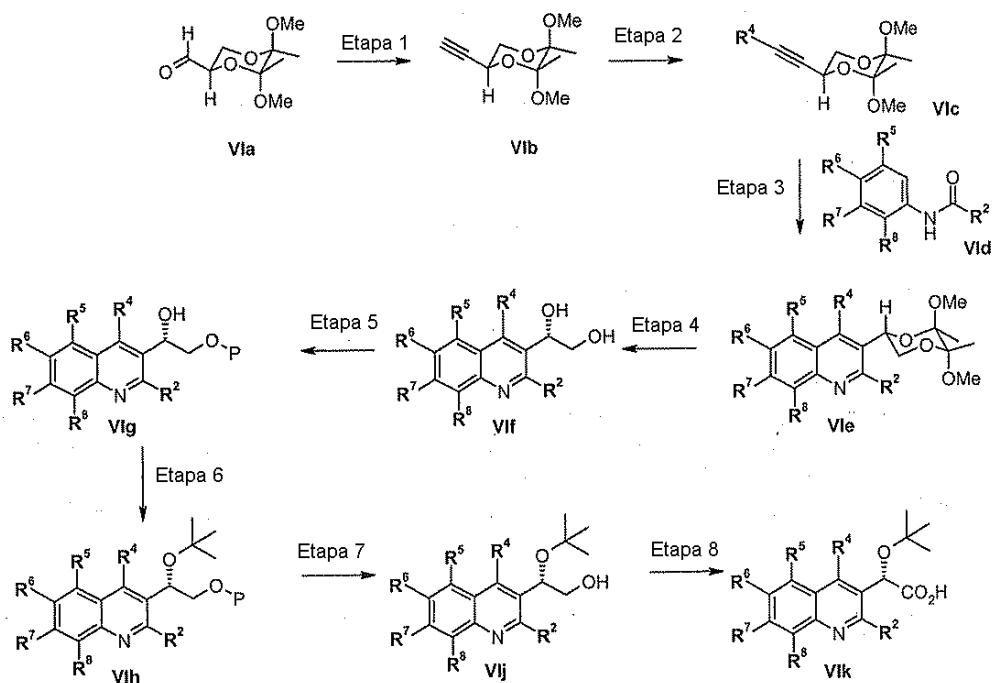
10

Esquema 3:

Un precursor de quinolina se puede bromar selectivamente en la posición 3 y, subsiguientemente, se puede elaborar para formar el diol quirial por procedimientos estándares conocidos en la bibliografía. El diol quirial se puede proteger

diferencialmente para formar el t-butil-éter, seguido de la liberación del alcohol primario. Este alcohol se puede luego oxidar en el correspondiente ácido carboxílico y, subsiguentemente, se puede proteger en forma del éster metílico proporcionando el intermedio de 4-yodoquinolina quiral clave.

Esquema 4: Síntesis alternativa del esqueleto de quinolina

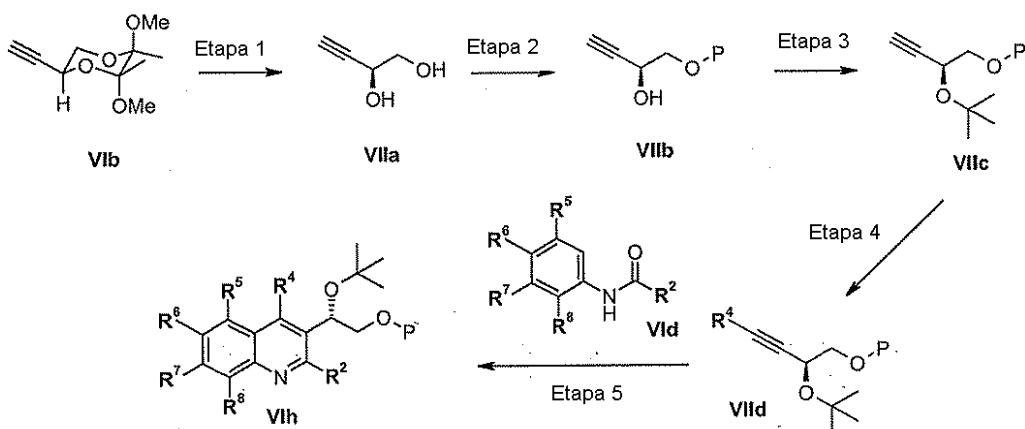


5

En una ruta alternativa para preparar compuestos de fórmula general I, en las que R² es alquilo (C₁₋₆) u -O-alquilo C₁₋₆, el aldehído VIa conocido se transforma en el alquino VIb terminal. Los expertos en la técnica reconocerán que existe un cierto número de procedimientos para conseguir esta transformación, tales como, pero no limitados a, la reacción de Bestmann-Ohira o la reacción de Corey-Fuchs. El grupo R⁴ se fija luego al alquino, utilizando condiciones bien conocidas por los expertos en la técnica. Preferentemente a través de un acoplamiento de Sonogashira entre el alquino y el derivado de yoduro de arilo del grupo R⁴, dando el alquino VIc interno. Otros procedimientos pueden incluir la reacción de Castro-Stevens, o el acoplamiento del alquino VIb mediado por plata y catalizado con paladio y el derivado de ácido borónico o de éster del fragmento R⁴ según se reseña por Zou y colaboradores (*Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8709-8711). El alquino VIc interno sufre luego una ciclocondensación con la amida VId dando la quinolina VIe. Los expertos en la técnica reconocerán que esto puede implicar una activación de la amida VId para facilitar la condensación global. Esto se consigue, preferentemente, mediante la acción de anhídrido trifílico y en presencia de 2-cloropiridina, según se describe por Movassaghi (*J. Am. Chem. Soc.*, **129** (33), 10096 -10097, 2007), pero también se puede conseguir de otras maneras. Las amidas VId están típicamente disponibles en el comercio, a pesar de que los expertos en la técnica reconocerán que también se pueden obtener fácilmente a partir de precursores de anilina o nitroareno comercialmente disponibles.

El dicetal cíclico se hidroliza luego dando el diol VIf en condiciones de carácter ácido. El alcohol terminal se protege luego dando VIg, en que P puede ser un número de diferentes grupos protectores que incluyen, pero no se limitan a un grupo trimetilacetilo. El alcohol secundario se hidroliza luego con un grupo terc-butilo dando el compuesto VIh. Los expertos en la técnica reconocerán que esto se puede lograr de más de una manera, incluida una reacción de SN₁ o adición a isobutileno catalizada con un ácido. El grupo protector se separa luego dando el alcohol primario VIj, el cual, a su vez, se oxida en el ácido carboxílico VIk. Resultará obvio que la oxidación de VIj en VIk se puede lograr en una o dos etapas de síntesis. En el procedimiento preferente, se emplea la oxidación de Dess-Martin en un aldehído intermedio, seguida de una oxidación de Lindgren.

Esquema 5: Síntesis alternativa del esqueleto de quinolina



En otra vía más para dar compuestos de fórmula general I, en la que R^2 es alquilo (C_{1-6}) u $-O$ -alquilo C_{1-6}), la síntesis del intermedio VIIh también se puede lograr siguiendo una ruta que comienza con la hidrólisis, catalizada por un ácido, del dicital cíclico del alquino VIIb terminal dando el diol VIIa. El alcohol terminal se protege luego dando VIIb, en que P puede ser un número de diferentes grupos protectores que incluyen, pero no se limitan a un grupo trimetilacetilo. El alcohol secundario se derivatiza luego con el grupo terc-butilo dando el compuesto VIIc. Los expertos en la técnica reconocerán que esto se puede lograr de más de una manera, incluida una reacción de SN_1 o adición a isobutileno catalizada por un ácido. El grupo R^4 se fija luego al alquino, utilizando condiciones bien conocidas por los expertos en la técnica, Preferentemente a través de un acoplamiento de Sonogashira entre el alquino y el derivado de yoduro de arilo del grupo R^4 , dando el alquino VIId interno. El alquino VIId interno sufre luego una ciclocondensación con la amida VId dando la quinolina VIIh, conseguida preferentemente mediante la acción de anhídrido tríflico y en presencia de 2-cloropiridina, según se describe para la etapa 3 del Esquema 4. A partir del intermedio VIIh, se logra luego la síntesis de compuestos de fórmula general I siguiendo las etapas 7 y 8 del Esquema 4.

Ejemplos

- 15 Otras características de la presente invención resultarán evidentes a partir de los siguientes ejemplos no limitantes que ilustran, a modo de ejemplo, los principios de la invención. Resultará evidente para una persona experta que se pueden usar los procesos ejemplificados que figuran más adelante, con modificaciones apropiadas, para preparar otros compuestos de la invención según se describe en el presente documento.
- 20 Como es bien conocido para una persona experta en la técnica, las reacciones se realizan en una atmósfera inerte (que incluye, pero no se limita a, nitrógeno o argón), en caso necesario para proteger a los componentes de la reacción del aire o la humedad. Las temperaturas se dan en grados Celsius (°C). Los porcentajes y relaciones en solución expresan una relación volumen a volumen, a menos que se establezca otra cosa. La cromatografía de resolución rápida se lleva a cabo en gel de sílice (SiO_2) de acuerdo con el procedimiento de W.C. Still y col., J. Org. Chem., (1978), 43, 2923. Los análisis de espectros de masas se registran usando espectrometría de masas de electropulverización. Se purificó un cierto número de intermedios y productos finales, utilizando un aparato CombiFlash® Companion, adquirido de Teledyne Isco Inc, empleando cartuchos de gel de sílice pre-empaquetados y EtOAc y hexano en calidad de disolventes. Estos cartuchos están disponibles de Silicycle Inc (SiliaFlash, sílice de 40-63 micrómetros) o de Teledyne Isco (RediSep, sílice de 40-63 micrómetros). La HPLC preparativa se realiza en condiciones convencionales usando una columna de fase inversa SunFire™ Prep C18 OBD 5 μM , 19 x 50 mm y un gradiente lineal empleando TFA al 0,1 %/acetonitrilo y TFA al 0,1 %/agua como disolventes. Cuando corresponde, los compuestos se aislan como sales de TFA. La HPLC analítica se lleva a cabo en condiciones estándar utilizando una columna de fase inversa Combiscreen ODS-AQ C18, YMC, 50 x 4,6 mm d.i., 5 μM , 120 Å a 220 nM, elución con un gradiente lineal según se describe en la siguiente tabla (el disolvente A es TFA al 0,06 % en H_2O ; el disolvente B es TFA al 0,06 % en CH_3CN):
- 25
- 30

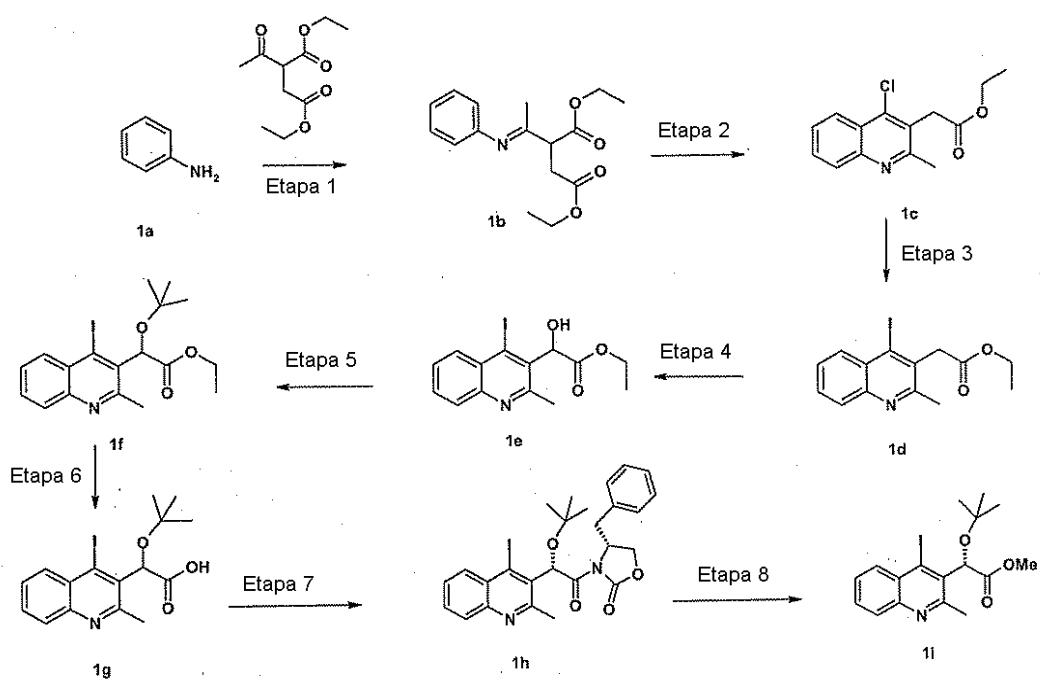
Tiempo (min)	Flujo (ml/min)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)
0	3,0	95	5
0,5	3,0	95	5
6,0	3,0	50	50
10,5	3,5	0	100

Las abreviaturas o los símbolos usados en el presente documento incluyen:

- Ac: acetilo;
AcOH: ácido acético;
Ac₂O: anhídrido acético;
BOC o Boc: terc-butiloxicarbonilo;
- 5 Bu: butilo;
DABCO: 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano;
DBU: 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno;
DCE: dicloroetano;
DEAD: azodicarboxilato dietílico;
- 10 DCM: diclorometano;
DIAD: azodicarboxilato diisopropílico;
DIBAL: hidruro de diisobutil-aluminio;
DIPEA: diisopropiletilamina;
DMAP: N,N-dimetil-4-aminopiridina;
- 15 DME: 1,2-dimetoxietano;
DMF: *N,N*-dimetilformamida;
DMSO: dimetilsulfóxido;
Dppf: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno;
CE₅₀: concentración eficaz al 50 %;
- 20 Et: etilo;
Et₃N: trietilamina;
Et₂O: éter dietílico;
EtOAc: acetato de etilo;
EtOH: etanol;
- 25 HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;
HBTU: hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio;
HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento;
CI₅₀: concentración inhibidora al 50 %;
- 30 iPr o i-Pr: 1-metiletilo (*iso*-propilo);
KHMDS: hexametil-disilazano de potasio;
LiHMDS: hexametildisilazida de litio ;
Me: metilo;
MeCN: acetonitrilo;
MeOH: metanol;
- 35 MOI: multiplicidad de infección;
EM: espectrometría de masas (ES: con electronebulización);

- n-BuONa: n-butóxido de sodio;
 n-BuOH: n-butanol;
 n-BuLi: n-butil-litio;
 NMO: N-óxido de N-metilmorfolina;
- 5 RMN: espectroscopía por resonancia magnética nuclear;
 Ph: fenilo;
 PhMe: tolueno;
 PG: grupo protector;
 PPh₃: trifenilfosfina;
- 10 Pr: propilo;
 RPMI: Roswell Park Memorial Institute (medio de cultivo celular);
 T.A.: temperatura ambiente (aproximadamente 18 °C a 25 °C);
 SM: material de partida;
terc-butilo o t-butilo: 1,1-dimetiletilo;
- 15 Tf: trifluorometanosulfonilo;
 Tf₂O: anhídrido trifluorometanosulfónico;
 TFA: ácido trifluoroacético;
 THF: tetrahidrofurano; y
 TLC: cromatografía de capa fina.

20

Ejemplo 1: Síntesis del esqueleto de quinolina **1i**

Etapa 1:

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas y de 500 ml, equipado con una varilla de agitación magnética, condensador y trampa de Dean-Stark, se añaden acetilsuccinato de dietilo (6 g, 0,026 mol), anilina **1a** (2,5 ml, 0,028 mol), Amberlyst® 15 (0,08 g) y tolueno (30 ml). La mezcla resultante se calienta a la temperatura de reflujo durante aproximadamente 3 días, momento en el cual la TLC mostraba solamente trazas de SM. La mezcla de reacción se enfriá hasta T.A. y el Amberlyst® 15 se retira por filtración. El filtrado se concentra al vacío dando una suspensión de un sólido en líquido marrón. El filtrado se diluye con dietiléter y se enfriá. El sólido se filtra y el filtrado se concentra al vacío, dejando un aceite marrón (~7,8 g), que contiene **1b** y algún intermedio ciclado. Este producto intermedio bruto se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Etapa 2:

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y de 100 ml una mezcla del intermedio **1b** bruto (7,8 g) y difeniléter (50 ml) se calienta rápidamente en una manta calefactora precalentada (250°C) durante 6 min (la temperatura interna alcanzaba ~250°C), momento en el cual el matraz se retira de la manta calefactora y se agita hasta que la temperatura interna se encuentra por debajo de 100°C. La mezcla de reacción se combina luego con hexano (15 ml), momento en el cual se forma un sólido marrón claro. El sólido se filtra y se lava con hexano (3 x 10 ml) proporcionando aproximadamente 2,4 g del producto intermedio ciclado. Una porción de esta muestra (1,4 g, 5,87 mmol) se disuelve en oxícloruro de fósforo (5 ml) y se calienta a reflujo durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfriá hasta T.A. y se concentra al vacío. El residuo se trata con bicarbonato de sodio en polvo y luego se reparte entre EtOAc y agua. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra, se hace pasar a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentra dando **1c** en forma de un sólido bruto marrón claro (2,35 g).

Etapa 3:

Se disuelve cloroquinolina **1c** bruta (1,36 g, 5,17 mmol) en THF (20 ml), y a esta solución se añade lentamente HCl en dioxano (4 M, 5,4 ml, 0,022 mol). La mezcla de reacción resultante se agita a T.A. durante 40 min. Luego, el disolvente se elimina al vacío y el residuo se seca al vacío. El sólido resultante y NaI (3,87 g) se suspenden en MeCN (20 ml), y la mezcla de reacción resultante se calienta a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfriá hasta T.A. y se trata con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml). La capa acuosa se extrae con DCM, y la capa orgánica combinada se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra dando un jarabe marrón. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtAOc al 30 %/hexanos) proporciona yodoquinolina **1d** en forma de un sólido blancuzco (1,72 g, 94 % de rendimiento).

30 Etapa 4:

A una solución de KHMDS (0,5 M en tolueno, 3 ml, 1,5 mmol) en THF (8 ml) a -78°C se añade una solución de **1d** (0,35 g, 0,99 mmol) en THF (8 ml). A medida que se añade el éster, la solución se vuelve roja escarlata. Ésta se deja en agitación a -78 °C durante 30 min antes de tratarla con el reactivo de Davis (0,39 g, 1,5 mmol). Después de la adición del agente oxidante, la solución se vuelve amarilla pálida y se agita durante 30 min adicionales a -78°C. La reacción se inactiva con solución acuosa saturada de NH₄Cl (8 ml), se calienta hasta T.A. y se diluye con EtOAc. La mezcla se lava con salmuera y la fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra proporcionando un sólido. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc: 6/4) proporciona **1e** en forma de un sólido beige (0,50 g, >98 % de rendimiento).

Etapa 5:

40 A una suspensión de yodoalcohol **1e** (0,53 g, 1,4 mmol) en acetato de *terc*-butilo (12 ml) a T.A. se añade ácido perclórico (0,66 ml, 4,6 mmol). La reacción se deja en agitación durante 2 h a T.A. (la suspensión se transforma en una solución transparente). La reacción se inactiva con agua (12 ml) y se basifica con NaHCO₃ sólido hasta pH ~6. El producto bruto se extrae con EtOAc (3 x 10 ml), se lava con salmuera (1 x 10 ml), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra proporcionando el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc: 85/15) proporciona **1f** en forma de un aceite amarillo pálido (0,56 g, 91 % de rendimiento).

Etapa 6:

El intermedio **1f** (0,59 g, 1,4 mmol) se disuelve en una solución acuosa de NaOH 2 M (7 ml, 0,014 mol) con etanol (10 ml) y se agita durante 4 h a T.A. Después se elimina el etanol al vacío. El residuo resultante se diluye con agua (3 ml) y se acidifica con solución de HCl 2 M hasta pH ~ 3-4. El residuo se extrae luego con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, se concentra y se seca a alto vacío proporcionando **1g** en forma de un sólido esponjoso (0,56 g, >98 % de rendimiento).

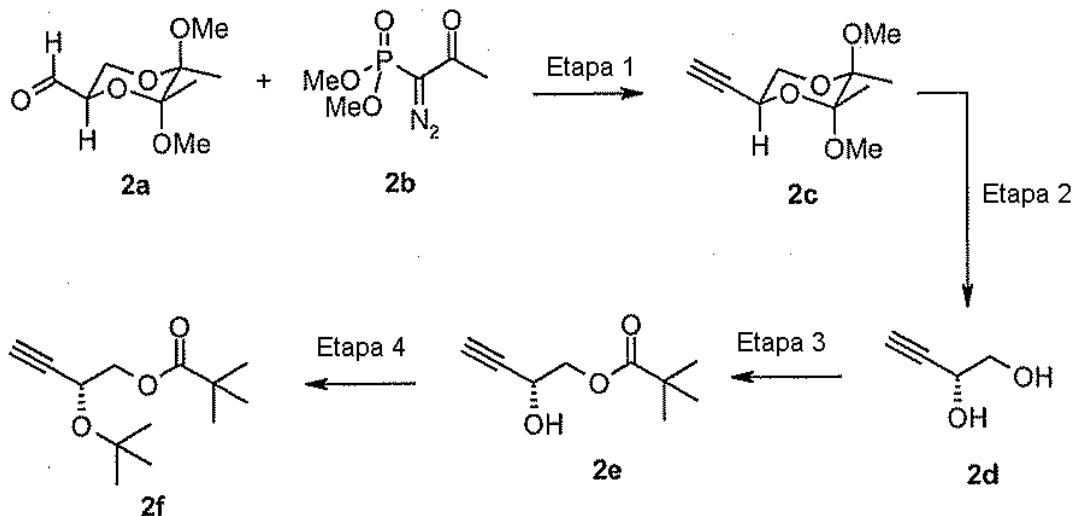
Etapa 7:

A una solución de ácido **1g** (0,39 g, 0,97 mmol) y HBTU (0,48 g, ~1,3 mmol) en THF anhidro (5 ml) se añade diisopropiletilamina (0,5 ml, 2,9 mmol). La mezcla se agita durante 5,5 h a 30-35°C (temperatura interna), momento en el

cual se añade la sal sódica de R-(+)-benciloxazolidinona (que se prepara añadiendo hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 78 mg, 1,95 mmol) a una solución de R-(+)-benciloxazolidinona (0,35 g, 1,9 mmol) en THF anhídrico (5 ml). La solución resultante se agita luego a T.A. durante 16 h. El disolvente se elimina al vacío y se reparte entre agua y EtOAc. La fase acuosa se extrae luego con EtOAc, y los extractos orgánicos reunidos se secan sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtran y se concentran al vacío proporcionando un sólido amarillo pálido. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10->30 %:hexanos), proporcionando el diastereoisómero **1h** deseado (190 mg, 35 % de rendimiento, producto más polar, >99 % de ee mediante columna quirala).

Etapa 8:

A una solución de oxazolidinona **1h** (190 mg, 0,34 mmol) en THF/H₂O (2 ml/1 ml) a 0°C se añade H₂O₂ (30 %, 0,36 ml, 10,5 eq), seguido de monohidrato de LiOH (17 mg, 0,41 mmol, 1,2 eq) disuelto en agua (1 ml). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 30 min, momento en el cual se añade Na₂SO₃ al 10 % (0,26 ml). La mezcla resultante se agita durante ~10 min y luego se acidifica a pH ~4-5 con HCl 2 N. El producto se extrae luego con DCM (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato de sodio y se concentran al vacío proporcionando el intermedio ácido bruto en forma de una espuma blanca (0,13 g, 96 % de rendimiento), el cual se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. El ácido (130 mg) se suspende en dietiléter (3 ml) y se trata con diazometano en dietiléter hasta que se consume todo el SM ácido (según se indica por TLC). La reacción se inactiva con una cantidad muy pequeña de AcOH glacial y luego se concentra al vacío dando un sólido blancuzco. El producto éster bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10-15 %/hexanos), proporcionando el fragmento de quinolina **1i** (120 mg, 89 % de rendimiento) en alta pureza enantiomérica (>99 % de ee mediante HPLC quirala).

20 **Ejemplo 2:** Síntesis de fragmento **2f**Etapa 1:

El aldehído **2a** (5,85 g, 28,6 mmol, para la preparación, véase: Michel, P. y Ley, S. V. *Synthesis* **2003**, 10, 1598-1602), fosfonato **2b** (6,6 g, 34 mmol) y K₂CO₃ (8,8 g, 64 mmol) se reunen en MeOH (125 ml) y la reacción se agita durante una noche a T.A. La reacción se evapora hasta casi sequedad y el residuo se reparte entre H₂O (250 ml) y EtOAc (500 ml). La capa acuosa se lava con EtOAc (2 x 250 ml) y las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentran dando el alquino **2c** (5,55 g, 97 % de rendimiento).

Etapa 2:

El alquino **2c** (5,0 g, 25 mmol) se disuelve en TFA (35 ml) y agua (3,6 ml) y la solución se agita a T.A. Después de 30 min, la reacción se concentra a presión reducida y el residuo se purifica mediante CombiFlash® Companion dando el diol **2d** (1,8 g, 84 % de rendimiento).

Etapa 3:

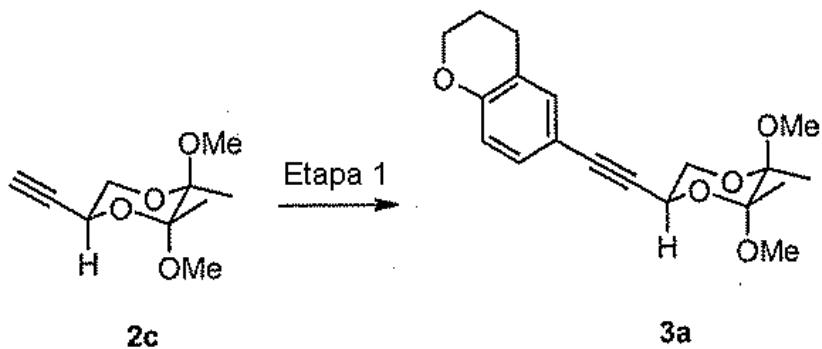
Una solución del diol **2d** (1,2 g, 14 mmol) y trietilamina (1,7 ml, 12 mmol) en DCM (80 ml) se enfriá hasta 0 °C bajo N₂. Se añade gota a gota cloruro de trimetilacetilo, y la mezcla resultante se deja que alcance la T.A. y se agita durante una

noche. La reacción se inactiva después con MeOH (100 ml) y se continúa la agitación durante 20 min. La mezcla se concentra después a presión reducida y el residuo se purifica mediante CombiFlash® Companion dando el monoéster **2e** deseado (550 mg, 40 % de rendimiento) junto con el monoéster regiosomérico no deseado (378 mg, 27 % de rendimiento).

5 **Etapa 4:**

En un matraz de reacción que puede cerrarse herméticamente, una solución del alcohol propargílico **2e** (375 mg, 2,20 mmol) y resina Amberlyst® H-15 (150 mg) en hexano (3 ml) se enfriá hasta -78°C. Luego se borbotea isobuteno a través de la solución hasta que el volumen aproximadamente se duplique. El tubo se cierra luego herméticamente, se lleva a T.A. y se agita durante una noche. Luego se enfriá el tubo hasta -78°C, se abre y se lleva de nuevo a T.A. La mezcla se filtra luego a través de una capa de SiO₂ (lavada con EtOAc) y se concentra a presión reducida proporcionando terc-butil-éter **2f** puro (390 mg, 78 % de rendimiento).

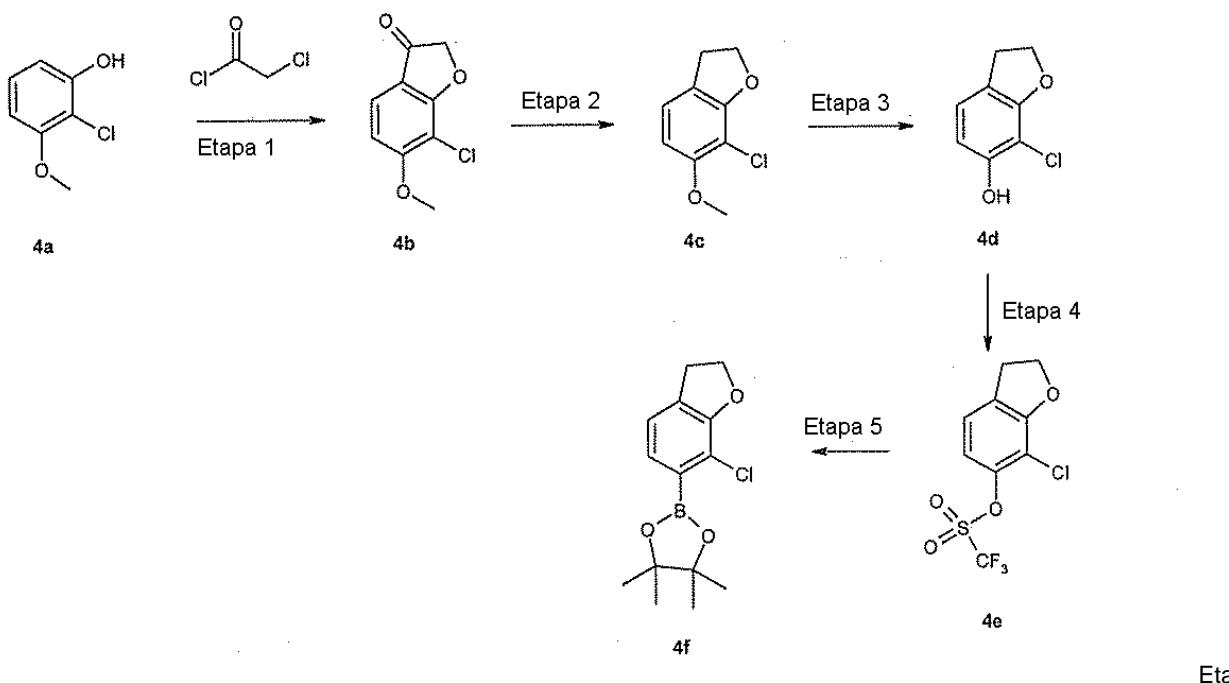
Ejemplo 3: Síntesis de alquino **3a**



Etapa 1:

15 Se añaden sucesivamente Pd(PPh₃)₄ sólido (444 mg, 0,385 mmol) y CuI (146 mg, 0,769 mmol) a una solución de **11c** (10 g, 34 mmol) y alquino **2c** (11 g, 55 mmol) disueltos en DMF (23 ml) y dietilamina (115 ml). La mezcla de reacción se agita durante una noche a T.A. y luego se concentra, se diluye con EtOAc (300 ml) y se lava sucesivamente con salmuera, HCl acuoso 1 N y agua (300 ml en cada caso). La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y el residuo se purifica mediante CombiFlash® Companion dando el alquino **3a** (10,8 g, 84 % de rendimiento).

20 **Ejemplo 4:** Síntesis de fragmento boronato **4f**

pa 1:

5 A una solución de **4a** (6 g, 37 mmol) en nitrobenzeno (12 ml) se añade cloruro de cloroacilo (4,6 ml, 57,5 mmol), seguido de la adición de AlCl_3 (20,4 g, 152 mmol). A medida que se añade el AlCl_3 , la mezcla se vuelve viscosa y se observa desprendimiento de gas. La mezcla de jarabe marrón resultante se deja en agitación durante una noche a T.A. (Referencia: Y. Takeuchi et.al., *Chem.Pharm.Bull.* **1997**, 45(12), 2011-2015.) La mezcla de reacción espesa se enfriá y se añaden cuidadosamente unas pocas gotas de agua helada (muy exotérmica) de una vez. Una vez que han cesado el desprendimiento de gas y el burbujeo, se añade adicionalmente agua fría, seguido de EtOAc. La mezcla se agita durante 5 min y el producto se extrae con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (1 vez), se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran proporcionando la clorocetona no ciclada (24 g de compuesto bruto; contaminado con algo de nitrobenzeno) en forma de un sólido amarillo pálido. Después, este producto intermedio se evapora, se recoge en EtOH (100 ml), se añade NaOAc (20,4 g, 248 mmol) y la reacción se lleva a refljo durante 40 min. El EtOH se evapora, el residuo se recoge en EtOAc (300 ml) y se lava con K_2CO_3 al 5 % (2 x 200 ml) y la capa acuosa se acidifica después con HCl acuoso (1 N; pH = ~5). Esta capa ácida se extrae con EtOAc (2 x 250 ml), se lava con salmuera (1 vez), se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra proporcionando el producto bruto. Este material se purifica mediante CombiFlash® Companion (120 g) proporcionando el intermedio **4b** en forma de un sólido amarillo (4,7 g).

10

15

Etapa 2:

20 La cetona **4b** (127 mg, 0,64 mmol) se disuelve en EtOH (2 ml) y se trata con hidrato de hidrazina (500 μl , 16 mmol). La mezcla se calienta a refljo durante 45 min antes de dejar que se enfríe hasta T.A. El disolvente se elimina por evaporación y el residuo se disuelve en dietilenglicol (1 ml) antes de ser tratado con KOH (108 mg, 1,92 mmol) y luego se calienta hasta 110-120°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y el pH se ajusta con HCl 1 N hasta pH <4. La fase orgánica se retira, se lava con salmuera saturada, se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se concentra. El material bruto se purifica mediante CombiFlash® Companion (eluyente: EtOAc al 0-50 %/hexanos) dando el intermedio **4c** en forma de un aceite amarillo (62 mg).

25

Etapa 3:

30 Una solución de **4c** (61 mg, 0,33 mmol) se enfría hasta -78°C en DCM (2 ml) y luego se trata con BBr_3 (1 M en DCM, 825 μl , 0,82 mmol). Al cabo de ~15 min, el baño se retira y se deja que la reacción alcance la T.A. La reacción se agita después durante 1,5 h. La reacción se enfría hasta 0°C antes de inactivar mediante la adición gota a gota, cuidadosamente, de agua. La mezcla se trata con NaHCO_3 saturado (hasta aproximadamente pH = 8) y las fases se separan. La fase orgánica se retira, se lava con salmuera saturada, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra hasta sequedad. El producto se purifica mediante CombiFlash® Companion (EtOAc al 0-50 %/hexanos) dando el intermedio **4d** en forma de un aceite incoloro, el cual solidifica tras reposar (40 mg, 71 % de rendimiento).

Etapa 4:

35 El fenol **4d** (40 mg, 0,23 mmol) se disuelve en DCM (2 ml), se enfría hasta 0°C y se trata con piridina (95 μl , 1,17 mmol),

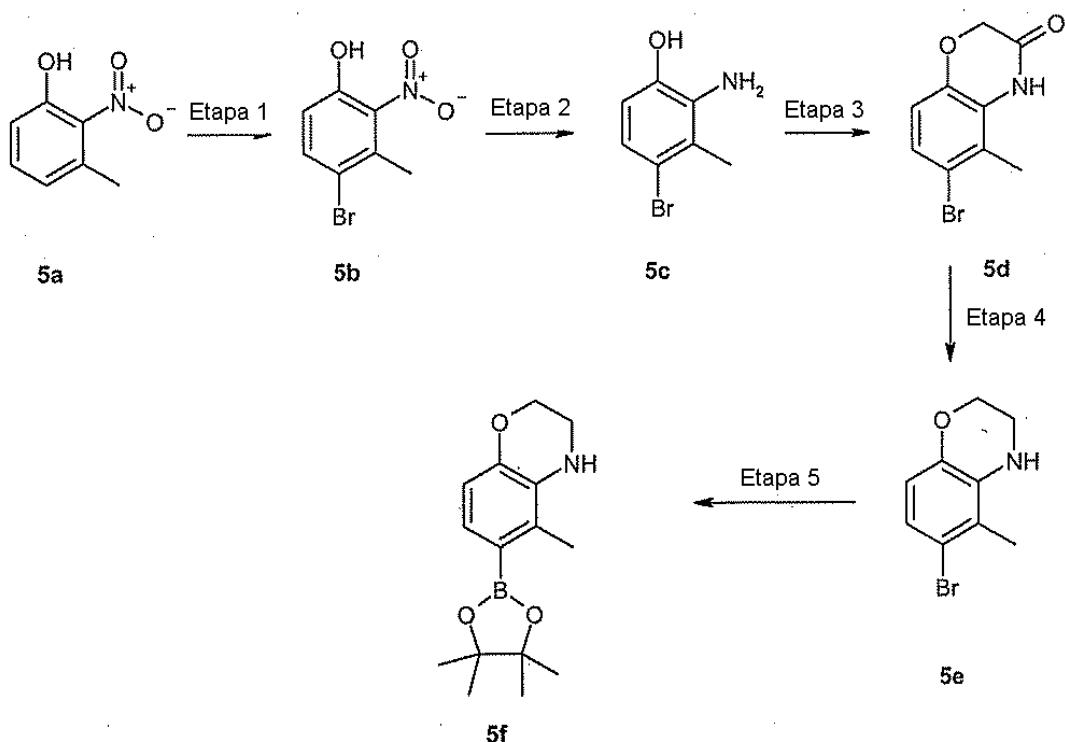
seguido de Tf_2O (44 μl , 0,26 mmol). La reacción se deja en agitación a esta temperatura durante 10 min, antes de calentar hasta T.A. a lo largo de un periodo de 1 h. La mezcla de reacción se diluye con DCM y la fase orgánica se lava con ácido cítrico al 10 % y luego con salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra, se concentra y se purifica mediante CombiFlash® Companion (EtOAc al 0-50 %/hexanos) dando **4e** en forma de un aceite amarillo (67 mg, 94 % de rendimiento).

5

Etapa 5:

A una solución del triflato **4e** (66 mg, 0,22 mmol) en DMF (2 ml) se añaden bis(pinacolato)diboro (72 mg, 0,28 mmol) y acetato de potasio (64 mg, 0,65 mmol). Esta solución se desgasifica (con Ar borboteante) durante 10 min, antes de añadir $\text{PdCl}_2(\text{dpdf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, (27 mg, 0,03 mmol, 0,15 eq). La mezcla se desgasifica durante 5 min adicionales, antes de calentar hasta 90°C durante 16 h. La mezcla se enfria hasta T.A. y se diluye con EtOAc/agua. La fase orgánica se lava con salmuera saturada (3 veces), se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se concentra. El material bruto se purifica mediante CombiFlash® Companion (EtOAc al 0-70 % en hexanos) proporcionando el boronato **4f** en forma de un sólido blanco (41 mg, 67 % de rendimiento).

10

Ejemplo 5: Síntesis de fragmento boronato **5f**

15

Etapa 1:

El nitrofenol **5a** (5,23 g, 34,1 mmol) se disuelve en ácido acético (20 ml) y la solución se enfria en un baño de hielo. Gota a gota y con agitación se añade bromo (1,75 ml, 34,15 mmol) disuelto en 5 ml de ácido acético. La mezcla se agita durante 1 h a 0°C antes de verterla en agua helada (250 ml). La mezcla se extrae con EtOAc (2 X 100 ml) y luego se lava con NaHCO_3 al 5 % (2 X 50 ml) antes de secarla sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se concentra dando el producto **5b** bruto deseado en forma de un sólido naranja (8,2 g, rendimiento cuantitativo). Este material se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

Etapa 2:

A una solución en etanol, bien agitada (75 ml) de **5b** (8,1 g, 34,9 mmol), se le añade SnCl_2 (20 g, 105 mmol). La mezcla de reacción se agita a refluro durante 2,5 h. Despues de ese periodo, la transformación es incompleta, por lo que se añade más SnCl_2 (2 g, 10 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a refluro durante 1 h antes de enfriarla hasta T.A. La mezcla se vierte sobre 250 g de hielo y el pH se ajusta hasta aproximadamente 7,5 con NaHCO_3 acuoso al 5 %. El producto se extrae con EtOAc (3x 100 ml) antes de lavarlo con salmuera saturada (2 x 100 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se concentra hasta sequedad dando el intermedio anilina **5c** en forma de un sólido gris (8,25 g, ~100 % de rendimiento; este material contenía algunos residuos de estaño, pero no obstante, se usa como

30

tal para la siguiente etapa).

Etapa 3:

5 A una suspensión en DMF (5 ml), agitada y enfriada con hielo, de carbonato de potasio (2,05 g, 14,8 mmol) y anilina **5c** (750 mg, 3,71 mmol) en atmósfera de nitrógeno, se añade gota a gota cloruro de cloroacetilo (355 µl, 4,45 mmol). La mezcla se deja calentar hasta T.A. a lo largo de un periodo de 15 min y luego se calienta hasta 60°C durante 1 h. La mezcla se deja enfriar hasta T.A., se vierte en una mezcla de hielo/agua (250 ml) y se agita durante aproximadamente 15 min. La suspensión se centrifuga, y el sobrenadante se desecha. El material sólido se deja secar con succión a lo largo de una noche dando el intermedio **5d** (280 mg, 31 % de rendimiento).

Etapa 4:

10 10 A una solución en THF (6 ml), enfriada con hielo, de la amida cíclica **5d** (280 mg, 1,16 mmol) en atmósfera de nitrógeno, se añade lentamente una solución en borano-THF (1M en THF, 1,74 ml, 1,74 mmol). La mezcla de reacción se deja calentar lentamente hasta T.A., luego se agita a T.A. durante 1,5 h y después se calienta suavemente a reflujo durante 1 h para completar la conversión. La mezcla se enfriá en un baño de hielo y se inactiva cuidadosamente con NaOH 1 M acuoso (4 ml) a lo largo de 10 min. La mezcla de reacción se reparte entre EtOAc (150 ml) y agua (25 ml). La capa orgánica se lava con NaOH 1 N acuoso (20 ml), NaCl acuoso saturado y, finalmente, se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra dando el **5e** bruto en forma de un aceite ámbar (212 mg, 81 % de rendimiento). Este producto se usa como tal para la siguiente transformación.

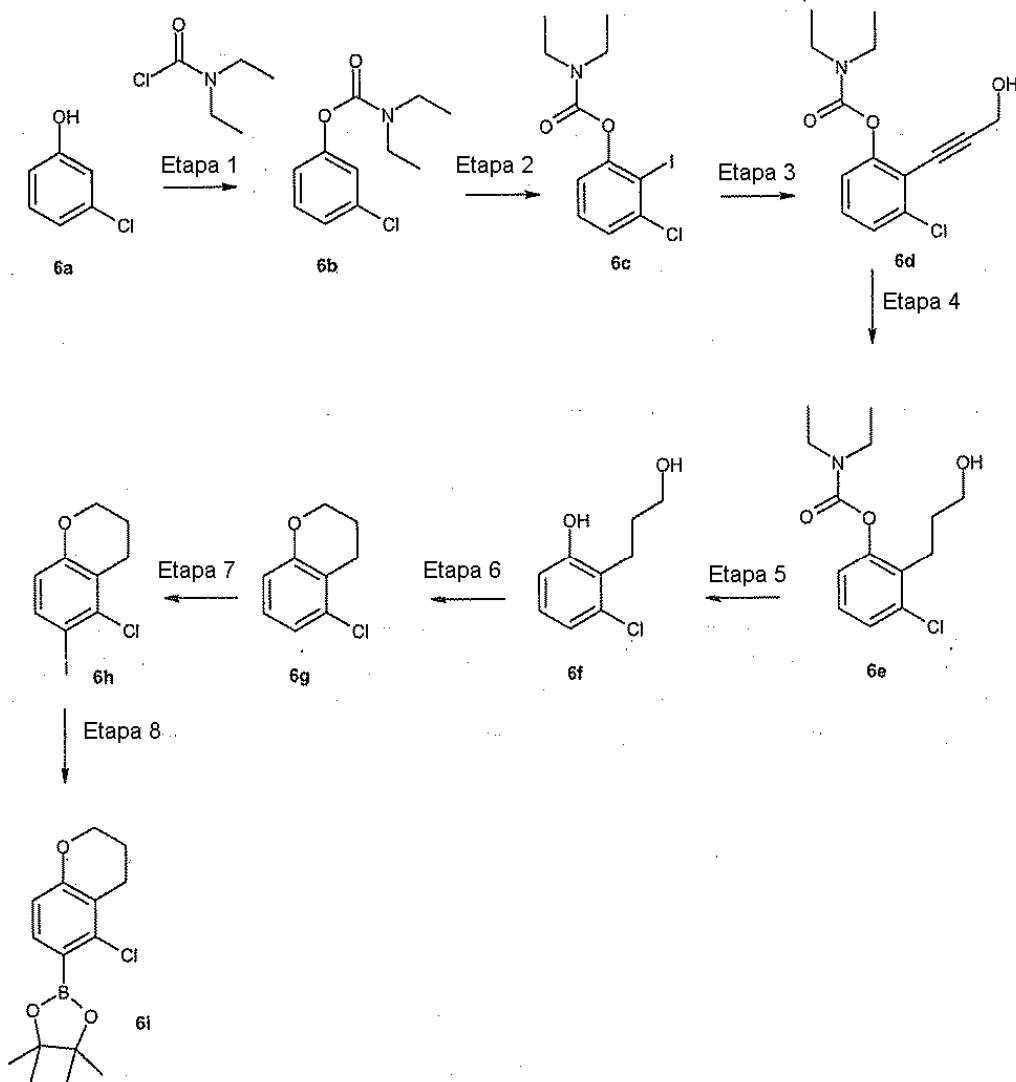
15

Etapa 5:

20 Una solución en DMF (15 ml), bien agitada, del bromuro de arilo **5e** (0,50 g, 2,19 mmol), acetato de potasio (0,728 g, 7,67 mmol) y bis(pinacolato)diborano (0,83 g, 3,3 mmol) se desgasifica borboteando Ar a través de la solución durante 20 min. Se añade PdCl₂(dpdf)-DCM (320 mg, 0,44 mmol) y la desgasificación se continúa durante 15 min. El sistema se cierra herméticamente (recipiente con tapón roscado de teflón) en atmósfera de Ar y se calienta hasta 90°C durante 5 h. La mezcla de reacción se deja enfriar hasta T.A., se diluye con EtOAc (150 ml), se lava con salmuera (3 x 100 ml) y agua (2 x 100 ml), se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra hasta sequedad. El residuo se purifica mediante CombiFlash® Companion (EtOAc/hexanos) dando el boronato **5f** deseado (389 mg, 65 % de rendimiento) en forma de un sólido ceroso amarillento. waxy

25

Ejemplo 6: Síntesis de fragmento boronato **6i**

Etapa 1:

Se añade hidruro de sodio (al 60 %, 7,78 g, 194 mmol) a una suspensión bien agitada de **6a** (12,5 g, 97,2 mmol) en THF (100 ml). Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 h, se añade a T.A. cloruro de N,N-diisopropilcarbamilo (24,64 ml, 194 mmol). Después de agitar la reacción durante una noche, la mezcla de reacción se inactiva con agua (100 ml), se extrae con EtOAc (3 x 50 ml), se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se evapora a presión reducida obteniéndose **6b** (33 g, 75 % de rendimiento) con una pureza elevada.

Etapa 2:

Se trata diisopropilamina (21,0 ml, 121 mmol) en THF (330 ml) con una solución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 48,2 ml, 121 mmol) a 0°C. Después de 30 min a esta temperatura, la solución se enfriá hasta -78°C y se añade carbamato **6b** (33,29 g, 109,7 mmol, 75 % puro). La reacción se agita a esta temperatura durante 30 min y luego se añade yodo (33,4 g, 132 mmol). La solución se agita durante 30 min a 0 °C y luego se calienta a T.A. Despues de 2 h, la mezcla de reacción se inactiva con agua (250 ml) y los disolventes orgánicos volátiles se eliminan a presión reducida. La fase acuosa se extrae luego con EtOAc (3 x 100 ml), se lava con HCl 1 N (1 x 200 ml), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a presión reducida obteniéndose **6c** (18,6 g, 39 % de rendimiento).

Etapa 3:

El yodo **6c** (10 g, 28 mmol), alcohol propargílico (3,3 ml, 56 mmol), Pd(PPh₃)₄ (3,27 g, 2,83 mmol) y yoduro de cobre (1,08 g, 5,66 mmol) se reunen en diisopropilamina (39 ml, 39 mmol) en un tubo herméticamente que puede cerrarse en atmósfera de Ar y se calientan a 100°C. Al cabo de 1 h, la mezcla de reacción se enfria hasta T.A. y se vierte en EtOAc (100 ml) y esta mezcla se extrae con HCl al 10 % (2 x 100 ml). La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra a sequedad. El producto bruto se purifica mediante CombiFlash® Companion obteniéndose **6d** (3,65 g, 46 % de rendimiento).

5

Etapa 4:

6d (3,63 g, 12,9 mmol) se disuelve en EtOAc (81 ml) y se trata con Rh-Al₂O₃ (5 % p/p, 3,45 g, 1,68 mmol). Se hace vacío en el matraz y se carga con 1 atmósfera de H₂ (globo) y la reacción se agita durante una noche a T.A. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite® (lavado con EtOAc) y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica luego mediante CombiFlash® Companion obteniéndose **6e** (3,7 g, 71 % de rendimiento).

10

Etapa 5:

Se añade NaOH sólido (920 mg, 23 mmol) a una solución de **6e** (2,63 g, 9,20 mmol) en EtOH (93 ml) y la mezcla se calienta a reflujo y se agita durante una noche. La mezcla se enfria luego hasta T.A. y el disolvente orgánico se retira a presión reducida. Se añade agua (100 ml) y la mezcla se extrae con Et₂O (3 x 100 ml), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a presión reducida obteniéndose fenol **6f** (869 mg, 51 % de rendimiento).

15

Etapa 6:

Se añade azodicarboxilato de dietilo (953 µl, 6,05 mmol) gota a gota a una solución de fenol **6f** (869 mg, 4,66 mmol) y PPh₃ (1,59 g, 6,05 mmol) en THF (65 ml) y la reacción se agita a T.A. Después de 4 h, la mezcla de reacción se evapora a presión reducida. El residuo se purifica luego mediante CombiFlash® Companion obteniéndose el cromano intermedio **6g** (387 mg, 49 % de rendimiento).

20

Etapa 7:

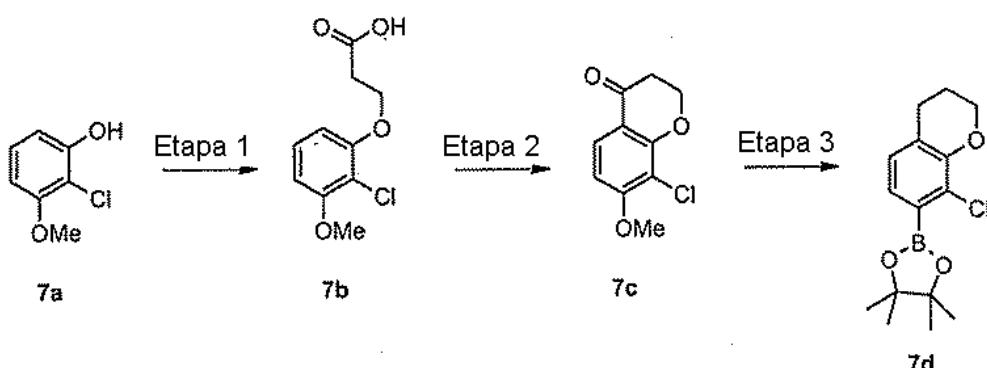
Se añade yodo (583 mg, 2,29 mmol) a una solución de cromano **6g** (387 mg, 2,29 mmol) y AgNO₃ (429 mg, 2,52 mmol) en MeOH (23 ml). Después de 20 min, se añade una solución de tiosulfato de sodio 0,5 M (10 ml) y la fase acuosa se extrae con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, luego se secan (MgSO₄), se filtran y se evaporan obteniéndose yoduro de arilo **6h** (647 mg, 96 % de rendimiento).

25

Etapa 8:

Una solución del intermedio de yodo **6h** (647 mg, 2,20 mmol), bis(pinoclorato)diborano (0,725 g, 2,86 mmol) y acetato de potasio (0,626 g, 6,59 mmol) en DMF (17 ml) se desgasifica con Ar durante 10 min. Despues se añade complejo de PdCl₂(dpdpf)-DCM (179 mg, 0,22 mmol) y la mezcla se desgasifica con Ar durante aproximadamente otros 5 min. La reacción se calienta luego hasta 95°C en un tubo que puede cerrarse herméticamente y se agita durante una noche. La reacción se enfria hasta T.A. y se añade EtOAc (100 ml). La solución se lava con salmuera (3 x 150 ml), agua (1 x 150 ml), se seca sobre MgSO₄, se filtra y el disolvente se retira a presión reducida. El residuo se purifica mediante CombiFlash® Companion proporcionando éster boronato **6ie** (260 mg, 40 % de rendimiento).

30

35 **Ejemplo 7:** Síntesis de fragmento boronato **7d**pa 1:Eta

Una solución de fenol **7a** (0,91 g, 5,74 mmol) en DMF seca (1 ml) se añade gota a gota a una suspensión de NaH (al 60

% en aceite, 0,60 g, 15 mmol) en DMF seca (1 ml) enfriada hasta 10-15°C (baño de agua fría) y la mezcla se agita durante 20 min. Esto da como resultado una mezcla espesa, espumosa blanca. Luego se añade gota a gota una solución de ácido 3-bromopropiónico (1,1 g, 6,9 mmol) en DMF seca (0,5 ml) y la reacción se agita a T.A. durante una noche. Despues de 16 h, se añade metanol (1,2 ml) para ayudar a la disgregación de la mezcla de reacción espesa y pastosa, la cual se añade luego a HCl diluido (12 ml, HCl 1 N en 100 ml de agua) y se extrae con EtOAc (80 ml; el pH de la fase acuosa se ajusta a pH <3). La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora dando **7b** en forma de un material sólido blanco, contaminado con algo de SM que no ha reaccionado (1,29 g de material bruto). Este material se usa en la siguiente etapa sin purificación.

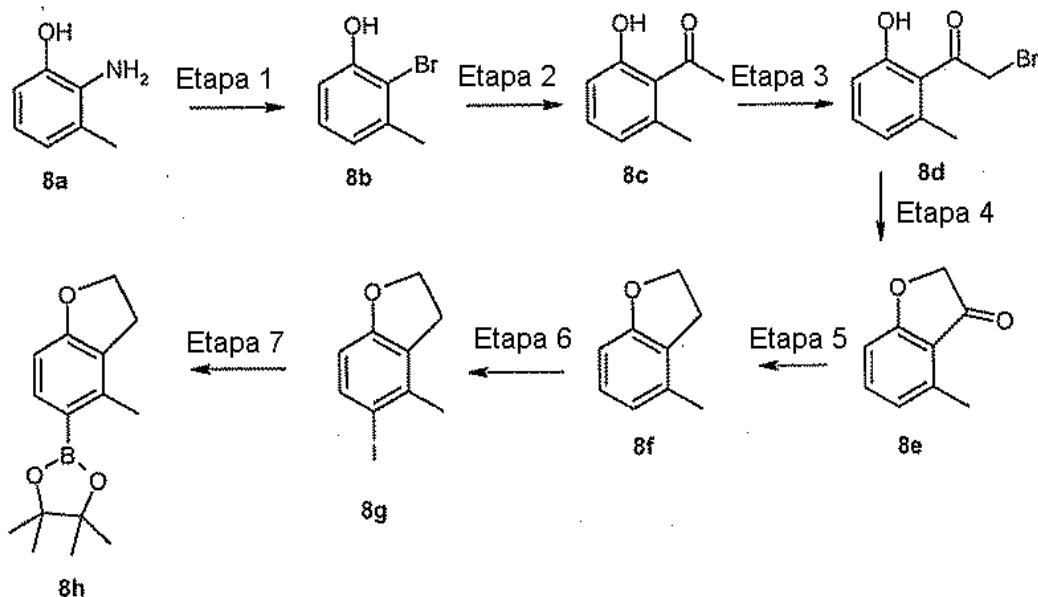
5

Etapa 2:

- 10 El compuesto **7b** (1,53 g, 6,63 mmol) bruto se combina con ácido polifosfórico (aproximadamente 7 g) y se calienta hasta 75°C dando una solución de color rojo cereza. Durante el tiempo de reacción, la mezcla de reacción se vuelve viscosa y la agitación se vuelve difícil. Al cabo de 4 h, se enfria la reacción; se añaden lentamente hielo y agua con agitación rápida dando una suspensión espesa. Esta mezcla se transfiere a un embudo separador, en donde el producto se extrae con EtOAc (100 ml) y se lava con agua (100 ml), NaHCO₃ saturado (2 x 100 ml) y salmuera (75 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro y se evapora dando un sólido **7c** violeta pegajoso, el cual se usa como tal (1,29 g brutos).
- 15

Etapa 3:

- El intermedio **7c** es análogo al intermedio **4b** en el Ejemplo 4; Los expertos en la técnica reconocerán que se pueden emplear las mismas metodologías de síntesis que las usadas para convertir **4b** en el boronato **4f** para la conversión de **7c** en el correspondiente boronato **7d**.
- 20

Ejemplo 8: Síntesis de fragmento boronato **8h**Etapa 1:

- Se disuelve 2-amino-m-cresol **8a** (5,7 g, 46,3 mmol) en H₂O (30 ml) y 1,4-dioxano (15 ml). La mezcla se calienta a reflujo y luego se añade gota a gota HBr (48 %, 17 ml, 0,31 mol) a lo largo de un periodo de 20 min. El reflujo se mantiene durante 15 min adicionales despues de haberse completado la adición. La reacción se enfria hasta 0°C, y se añade NaNO₂ en H₂O (20 ml) a lo largo de un periodo de 30 min. La agitación continua durante 15 min a 0°C y luego la mezcla se transfiere de una vez a una mezcla en agitación de Cu(I)Br (7,64 g, 53,2 mmol) en H₂O (20 ml) y HBr (48 %, 17 ml, 0,31 mol) a 0°C (protegida de la luz). La reacción se agita durante 15 min a 0°C, se calienta hasta 60°C, se agita durante 15 min adicionales, se enfria hasta T.A. y luego se agita durante una noche. La mezcla de reacción se transfiere luego a un embudo de separación y se extrae con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas se reunen, se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ anhidro, se filtran y se concentran sobre sílice proporcionando una mezcla que se purifica utilizando el CombiFlash® Companion (EtOAc al 20 % /hexanos) proporcionando el bromuro **8b** (1,46 g, 17 % de rendimiento) deseado en forma de un aceite rojo-marrón.
- 25
- 30

Etapa 2:

5 A una solución del bromuro **8b** (1,36 g, 7,27 mmol) y $(PPh_3)_2PdCl_2$ (766 mg, 1,09 mmol) en DMF (12 ml) se añade 1-
etoxivinil-tri-n-butilestaño (2,7 ml, 8,0 mmol). La mezcla se envasa y se calienta en un microondas a 160°C durante 15
min. Los análisis por HPLC y CL-EM indican una conversión de aproximadamente 70 %. Se añade más 1-etoxivinil-tri-n-
butilestaño (2,7 ml; 8,0 mmol) y catalizador $(PPh_3)_2PdCl_2$ (380 mg) y la solución se somete de nuevo a las mismas
condiciones del microondas. La reacción se inactiva con HCl 6N (1,5 ml) y se agita a T.A. durante 1 h para efectuar la
hidrólisis del intermedio. La mezcla se vierte en EtOAc (150 ml), se lava con salmuera (3 veces), se seca sobre $MgSO_4$,
se filtra y se concentra sobre sílice proporcionando la mezcla que se purifica utilizando el CombiFlash® Companion
(EtOAc al 20 % /hexanos) proporcionando la cetona **8c** (947 mg, 87 % de rendimiento) deseada en forma de un aceite
naranja.

Etapa 3:

10 La metil-cetona **8c** (1,02 g, 6,8 mmol) se disuelve en EtOAc (15 ml) y $CHCl_3$ (15 ml) antes de ser tratada con $Cu(II)Br_2$
(3,03 g, 13,6 mmol). La mezcla se calienta a refljo durante 16 h. La mezcla se enfria hasta T.A., el producto se filtra y
se lava con EtOAc (1 vez). La solución se concentra sobre sílice proporcionando la mezcla que se purifica utilizando el
CombiFlash® Companion (EtOAc al 10 % /hexanos) proporcionando la α -bromocetona **8d** (710 mg, 46 % de
rendimiento) en forma de un aceite naranja. Este material se usa como tal en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 4:

15 A una solución de la bromocetona **8d** (710 mg, 3,1 mmol) en DMF anhidra (12 ml) se añade KF (400 mg, 6,95 mmol). La
reacción se agita a T.A. durante 16 h. La mezcla se recoge en EtOAc (150 ml), se lava con salmuera (3 veces), se seca
sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtra y se concentra sobre sílice proporcionando la mezcla que se purifica utilizando el
CombiFlash® Companion (EtOAc al 20 % /hexanos) proporcionando la cetona **8e** cíclica (280 mg, 61 % de rendimiento)
en forma de un sólido naranja pálido.

Etapa 5:

20 *Proceso de pre-activación con Zn en polvo:* Se dispone cinc en polvo (20 g, malla 350) en un matraz de fondo redondo y
se añade HCl 1 N (50 ml). Esta suspensión se trata con ultrasonidos durante 1 min antes de separar por decantación el
líquido. Este proceso se repite una segunda vez, después de lo cual el sólido se lava con EtOH (2 veces), Et_2O (2
veces) y se seca a alto vacío. A una solución de la cetona **8e** (280 mg, 1,89 mmol) en AcOH (10 ml) se añade Zn en
30 polvo pre-activado (1,24 g, 18,9 mmol). La mezcla de reacción se calienta luego hasta 75°C durante 2 h. La mezcla de
reacción se filtra (por lavado con EtOAc de los sólidos). El disolvente se evapora sobre sílice y la mezcla se purifica
directamente utilizando el CombiFlash® Companion (EtOAc al 10 % /hexanos) proporcionando el dihidrobenzofurano **8f**
(174 mg, 69 % de rendimiento) deseado en forma de un aceite incoloro.

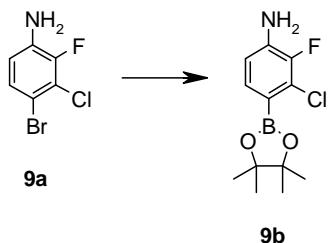
Etapa 6:

35 A una solución del dihidrobenzofurano **8f** (240 mg, 1,8 mmol) en MeOH (5 ml), se añade $AgNO_3$ (304 mg, 1,79 mmol),
seguido de yodo (453 mg, 1,79 mmol). La mezcla amarilla se agita a T.A. durante 1 h. A la mezcla de reacción se añade
una solución de $Na_2S_2O_3$ al 10 % y la mezcla se agita durante 15 min a T.A. La mezcla se diluye con EtOAc (100 ml), y
la capa orgánica se lava con salmuera (3 veces) y $Na_2S_2O_3$ al 10 % (2 veces). La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$
anhidro y se concentra sobre sílice dando una mezcla. Esta mezcla se purifica utilizando el CombiFlash® Companion
(EtOAc al 10 %/hexanos) proporcionando el derivado de yodo **8g** (400 mg, 86 % de rendimiento) en forma de un sólido
amorfo.

40 Etapa 7:

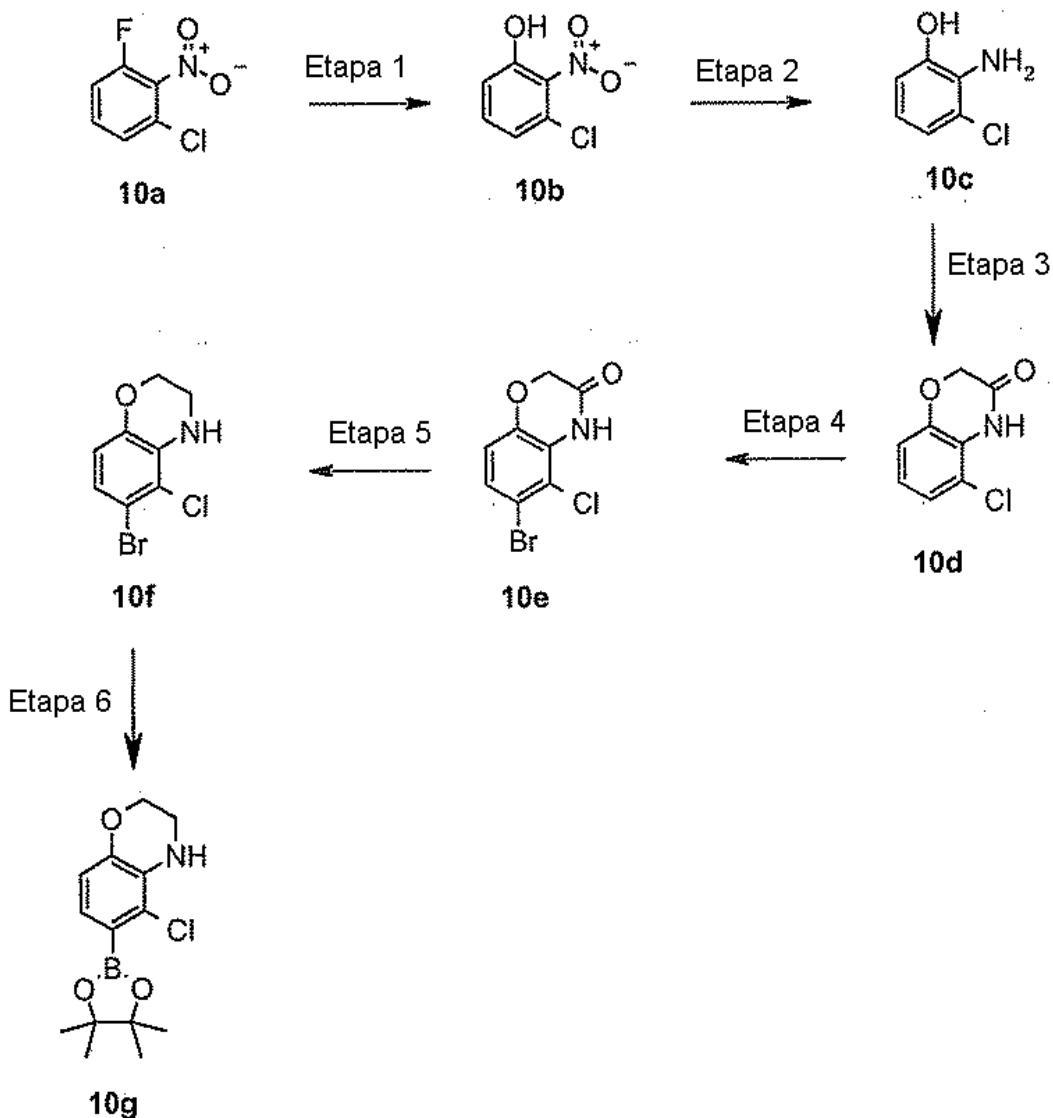
45 Una mezcla del derivado de yodo **8g** (400 mg, 1,54 mmol), bis(pinocolato)diborano (585 mg, 2,31 mmol), acetato de
potasio (511 mg, 5,4 mmol) en DMF (20 ml) se desgasifica (globo de Ar y tratamiento con ultrasonidos durante 5 min);
luego se añade el catalizador ($PdCl_2dppf$, 188 mg, 0,23 mmol) con desgasificación adicional (globo de Ar y tratamiento
con ultrasonidos durante 2 min). La mezcla se calienta luego hasta aproximadamente 95°C durante 4 h. La mezcla se
enfría, se añade EtOAc (200 ml), se lava con salmuera (3 veces), agua (2 veces), se seca sobre $MgSO_4$ anhidro, se
filtra y la evaporación del disolvente sobre sílice proporciona la mezcla que se purifica utilizando el CombiFlash®
Companion (EtOAc al 10 % /hexanos) proporcionando el boronato **8h** (315 mg, 79 % de rendimiento) deseado en forma
de un aceite amarillo.

Ejemplo 9: Síntesis de fragmento boronato **9b**



Se añade DMF anhidra (60 ml) a un matraz cargado con bromuro **9a** (5,00 g, 22,2 mmol), *bis*-(pinacolato)diborano (8,48 g, 33,4 mmol) y acetato de potasio (6,35 g, 66,8 mmol), y la suspensión resultante se desoxigena borboteando una corriente de gas N₂ a través de la mezcla durante 45 min. Luego se añade 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (2,73 g, 3,34 mmol) y la mezcla se desoxigena durante aproximadamente 5 min adicionales y luego se calienta hasta 95°C. Después de 16 h, la mezcla de reacción oscura se enfriá, se extrae con EtOAc (500 ml y 300 ml) y se lava con 1:1 agua/salmuera (600 ml) y salmuera (600 ml). Los extractos reunidos se secan sobre MgSO₄ anhídrico, se filtran y se evaporan para formar un jarabe negro, el cual se purifica mediante cromatografía en columna de resolución rápida (EtOAc / hexano) proporcionando el boronato **9b** en forma de un sólido contaminado con <25 % del reactivo de diboro (4,24 g, 62 % de rendimiento).

Ejemplo 10: Síntesis de fragmento boronato **10g**

Etapa 1:

Se disuelven 2-cloro-6-fluoronitrobenzeno **10a** (6,62 g, 37,7 mmol) y LiOH monohidrato (6,33 g, 151 mmol) en THF (45 ml) y se añaden agua (65 ml) y una solución acuosa de H₂O₂ (al 30 %, 8,60 ml, 80,0 mmol). La solución turbia resultante se cierra herméticamente y se calienta hasta 60°C con rápida agitación. Al cabo de 3 días, la mezcla naranja oscura se enfriá y se añade a tiosulfato de sodio acuoso, semisaturado (200 ml) y se sacude vigorosamente en un embudo de separación. La mezcla se acidifica luego hasta pH < 3 con HCl 1 N, se extrae con EtOAc (500 ml) y se lava con salmuera (400 ml). Los extractos reunidos se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan hasta formar un aceite amarillo profundo (aminofenol **10b**) que contiene algunas partículas sólidas (material de partida residual) que se usa como tal (6,37 g, 97 % de rendimiento).

Etapa 2:

El aminofenol **10b** bruto (6,37 g, 36,7 mmol) se disuelve en THF (100 ml) y se añade polvo de estaño (17,4 g, 147 mmol), seguido de HCl 1 N (220 ml, 220 mmol). La mezcla resultante se agita vigorosamente a T.A. Al cabo de 16 h, la reacción se enfriá hasta 0°C, el ácido se neutraliza con NaOH 10 N (22 ml) y la suspensión lechosa resultante se agita vigorosamente durante 15 min. La mezcla se filtra luego a través de una capa de Celite® y los sólidos se lavan a fondo con EtOAc (4 x 200 ml). El filtrado se transfiere a un embudo de separación y la fase acuosa se acidifica con HCl 1 N (4 ml), se diluye con salmuera (400 ml) y la fase orgánica se lava con salmuera (400 ml). El extracto se seca luego sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora proporcionando el aminofenol **10c** en forma de un sólido ceroso, marrón pálido

(2,91 g, 55 % de rendimiento).

Etapa 3:

- Cloruro de cloroacetilo (1,94 ml, 24,3 mmol) se añade a una mezcla, enfriada con hielo, de aminofenol **10c** (2,91 g, 20,3 mmol) y carbonato de potasio (8,40 g, 60,8 mmol) en DMF anhidra (200 ml) bajo una atmósfera de N₂. Al cabo de 5 min, se deja que la reacción se caliente hasta T.A.y, después de 45 min adicionales, se calienta hasta 50°C. Después de 15 h, la reacción se enfria y se extrae con EtOAc (600 ml) y se lava con agua/salmuera (1 L), bicarbonato de sodio semisaturado (1 L) y salmuera (600 ml). La fase orgánica se seca luego sobre MgSO₄, se filtra y se evapora proporcionando lactama **10d** en forma de un sólido fibroso, oliva pálido (3,15 g, 85 % de rendimiento).

Etapa 4:

- 10 Bromo (1,8 ml; 35 mmol) se añade lentamente, gota a gota, a una solución agitada de lactama **10d** (3,15 g; 17,1 mmol) en DCM anhidro (40 ml) a T.A. Al cabo de 3 h, la suspensión resultante se añade lentamente a tiosulfato de sodio acuoso saturado (200 ml) y se extrae con DCM (4 x 100 ml). Los extractos reunidos se lavan luego con salmuera (200 ml), se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan proporcionando el bromuro **10e** en forma de un polvo beige pálido (4,00 g, 89 % de rendimiento).

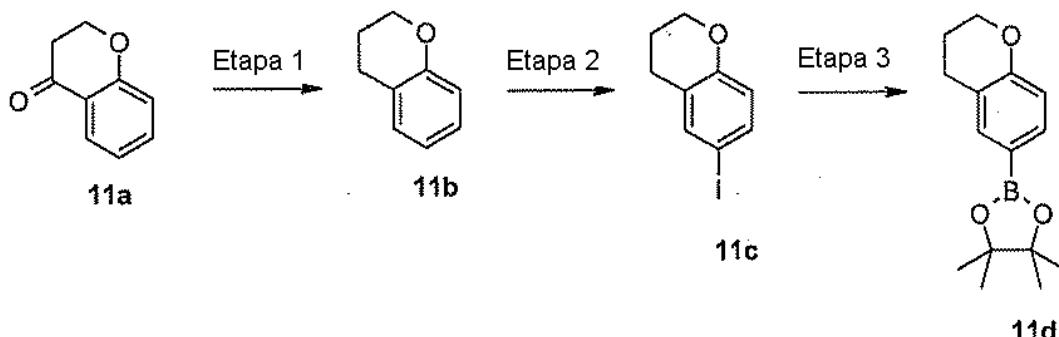
15 Etapa 5:

- Se añade gota a gota una solución de borano en THF (1,0 M, 18,5 ml, 18,5 mmol) a una solución, enfriada con hielo, de lactama **10e** (4,00 g, 15,2 mmol) en THF anhidro (75 ml), y la reacción se deja calentar hasta T.A. Al cabo de 30 min, la solución se calienta hasta un reflujo suave en atmósfera de N₂. Después de 2 h, la reacción se enfria hasta 0°C y se inactiva, cuidadosamente, con NaOH 1 N (19 ml) y se agita durante 15 min. La mezcla se diluye luego con agua (30 ml) y el THF es evapora. El residuo acuoso se extrae luego con EtOAc (400 ml + 50 ml) y se lava con agua/salmuera (200 ml), NaOH 0,5 N (200 ml) y salmuera (100 ml). Los extractos reunidos se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan proporcionando el derivado de morfolina **10f** en forma de un jarabe amarillo (3,90 g, rendimiento cuantitativo).

Etapa 6:

- 25 DMF anhidra (30 ml) se añade a un matraz cargado con bromuro de arilo **10f** (1,84 g, 7,42 mmol), bis-(pinacolato)diborano (2,83 g, 11,1 mmol) y acetato de potasio (2,47 g, 26,0 mmol), y la suspensión resultante se desoxigena borboteando una corriente de gas N₂ a través de la mezcla durante 15 min. Luego se añade 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (909 mg, 1,11 mmol) y la mezcla se desoxigena durante 5 min adicionales y luego se calienta hasta 95°C. Después de 16 h, la mezcla de reacción oscura se enfria, se diluye con EtOAc (300 ml) y se lava con 1:1 agua/salmuera (500 ml) y salmuera (200 ml). El extracto se seca luego sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se evapora para formar un jarabe marrón, el cual se cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc / hexanos) proporcionando el boronato **10g** en forma de un sólido contaminado con 0,8 eq del reactivo de diboro (1,52 g, 69 % de rendimiento).

Ejemplo 11: Síntesis de fragmento boronato **11d**



35 pa 1:

Se añade cromanona **11a** (9,78 g, 66,0 mmol), comercialmente disponible, disuelta en AcOH (20 ml), a una suspensión de polvo de cinc (108 g, 1,65 mol) en AcOH (150 ml). La mezcla se calienta hasta aproximadamente 100°C y se agita mecánicamente durante una noche. La mezcla se filtra luego a través de Celite® (lavado con EtOAc, 100 ml), se diluye con PhMe (300 ml) y la solución se evapora dando el intermedio de cromano **11b** (8,45 g, 95 % de rendimiento).

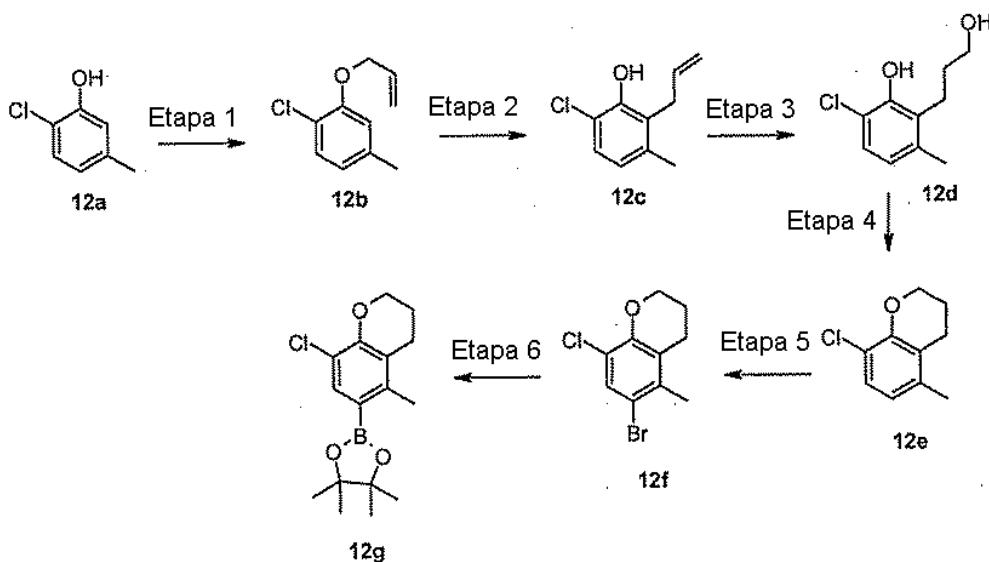
Eta

Etapa 2:

Se añaden secuencialmente AgNO_3 (12,0 g, 70,6 mmol) e I_2 (15,8 g, 62,3 mmol) a una solución de **11b** (8,45 g, 63,0 mmol) disuelta en MeOH (225 ml). La reacción se deja en agitación durante 1 h, se filtra sobre Celite® y el filtrado se concentra a presión reducida. La mezcla bruta se diluye con EtOAc (250 ml) y se lava con tiosulfato de sodio saturado (250 ml). La capa orgánica se lava con agua (200 ml) y después se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra. La mezcla bruta se purifica adicionalmente mediante CombiFlash® Companion dando 6-yodocromano **11c** (12,1 g, 74 % de rendimiento).

Etapa 3:

Una solución del 6-yodocromano **11c** (1,0 g, 3,85 mmol), bis[pinocolato]diborano (1,22 g, 4,81 mmol) y acetato de potasio (1,10 g, 11,5 mmol) en DMF (36 ml) se desgasifica con Ar durante 5 min, seguido de la adición del complejo de $\text{PdCl}_2\text{dpdf-DCM}$ (314 mg, 0,38 mmol). La mezcla de reacción se desgasifica luego durante 5 min adicionales, antes de calentarla hasta 95°C durante 5 h. La reacción se enfriá despues hasta T.A. La mezcla de reacción bruta se diluye con agua y el producto se extrae con EtOAc (3 x 100 ml). Los componentes orgánicos reunidos se lavan con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se seca luego sobre MgSO_4 y se filtra y se concentra. La mezcla bruta se purifica adicionalmente mediante CombiFlash® Companion utilizando un gradiente de $\text{EtOAc}/\text{hexanos}$ proporcionando el fragmento de borano **11d** (840 mg, 84 % de rendimiento).

Ejemplo 12: Síntesis de fragmento boronato **12g**Etapa 1:

El fenol **12a** (6,75 g, 47,3 mmol) se disuelve en DMF (270 ml) y se trata con bromuro de alilo (6,55 ml, 75,7 mmol). A esta solución se añade en porciones NaH (al 60 %, 4 g, 99,4 mmol) y se continúa agitando durante una noche. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc (500 ml) y se lava con H_2O (3 x 500 ml). La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra hasta sequedad obteniéndose el producto **12b** deseado, el cual se usa como tal en la siguiente etapa.

Etapa 2:

El éter **12b** (9,67 g) se coloca en un microondas equipado con una varilla agitadora y se calienta hasta 240°C durante 20 min, momento en el cual está completa la reacción de redispersión de Claisen. El producto **12c** bruto (9,3 g) se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3:

A una solución del intermedio de alilo **12c** (9,3 g, 45,8 mmol) en THF anhídrico (300 ml) a 0°C, se añade borano (1 M en THF, 96 ml, 96 mmol, 2,1 eq). La solución se deja calentar hasta T.A. y luego se agita durante 2,5 h. La solución se

enfría después hasta 0°C y se trata gota a gota con NaOH 10 N, seguido de la lenta adición de H₂O₂ al 30 % (104 ml, 916 mmol). La mezcla resultante se deja calentar hasta T.A. y luego se agita a T.A. durante 1 h. La mezcla de reacción se diluye con HCl (al 10 %, 100 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran. El producto bruto se purifica mediante CombiFlash® Companion dando **12d** (7,1 g, 77 % de rendimiento).

5

Etapa 4:

A una solución del diol **12d** (7,1 g, 35,3 mmol) en THF (500 ml), se añade PPh₃ (12 g, 45,9 mmol), seguido de DEAD (7,2 ml, 45,9 mmol). La solución se agita a T.A. durante 4 h. La mezcla de reacción se evapora a presión reducida y se purifica mediante CombiFlash® Companion obteniéndose el producto deseado **12e** (5,26 g, 82 % de rendimiento).

10

Etapa 5:

15

El derivado de cromano **12e** (5,26 g, 28,8 mmol) se disuelve en AcOH (70 ml) y después se trata con Br₂ en AcOH (40 ml). La reacción se agita a T.A. durante 15 min, luego se diluye con tolueno y se concentra hasta sequedad. El residuo se recoge en EtOAc (25 ml) y se lava con Na₂S₂O₃ saturado (25 ml) y NaHCO₃ saturado (25 ml). La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se concentra y se purifica mediante CombiFlash® Companion obteniéndose el producto **12f** deseado (2,7 g, 36 % de rendimiento).

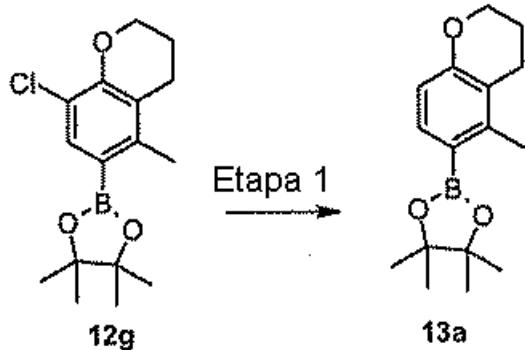
Etapa 6:

20

El bromuro **12f** (2,71 g, 10,4 mmol) se disuelve en DMF (120 ml) y se trata con bispinocolatoborano (4 g, 15,5 mmol) y acetato de potasio (3,45 g, 36,3 mmol). La mezcla se desgasifica (utilizando un globo de Ar), antes de la introducción del catalizador (PdCl₂dppf, 845 mg, 1,04 mmol). La mezcla se desgasifica luego de nuevo (utilizando un globo de Ar) y se calienta hasta 95°C durante 16 h. La mezcla se enfriá hasta T.A., se diluye con H₂O (300 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (3 x 300 ml), se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran. El producto se purifica después mediante CombiFlash® Companion. El producto semi-purificado se tritura luego con hexanos (3 x 50 ml) con el fin de separar el disborano en exceso y obtener compuesto **12g** limpio (1,74 g, 54 % de rendimiento).

25

Ejemplo 13: Síntesis de fragmento boronato **13a**

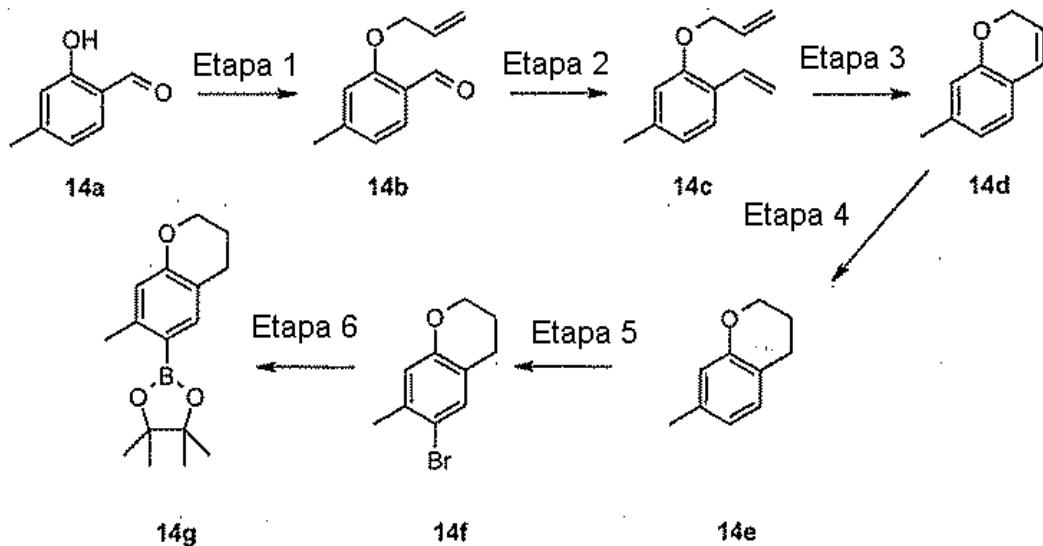


Etapa 1:

30

Se añade paladio sobre carbón activado (Pd al 10 % en peso, 0,63 mg, 0,59 mmol) a una solución de cloruro de arilo **12g** (0,91 g, 2,95 mmol) y formiato de amonio (1,92 g, 30,4 mmol) disueltos en MeOH, y la mezcla se calienta a reflujo. Al cabo de 15 min, la reacción se enfriá hasta T.A. y se filtra a través de Celite® (aclaramiento con MeOH). El filtrado se evapora hasta sequedad y el residuo se reparte entre agua y EtOAc (10 ml en cada caso). La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ anhídrico y se concentra obteniéndose éster borónico **13a** (0,78 g, 97 % de rendimiento).

Ejemplo 14: Síntesis de fragmento boronato **14g**

Etapa 1:

Se añade bromuro de alilo (9,3 ml, 110 mmol), seguido de carbonato de potasio (20 g, 150 mmol), a una solución de **14a** (10 g, 73 mmol) disuelta en DMF (110 ml). La reacción se deja en agitación en atmósfera de Ar a T.A. durante una noche. La reacción se diluye con agua (400 ml) y se extrae con EtOAc (400 ml). La capa orgánica se lava con agua (2 x 400 ml), se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. El producto se purifica luego mediante CombiFlash® Companion en dos tandas proporcionando alil-éter **14b** (12 g, 92 % de rendimiento).

Etapa 2:

Una solución de n-BuLi en hexanos (2,5 M, 6,4 ml, 16 mmol) se añade gota a gota a una suspensión preenfriada (-78 °C) de bromuro de metiltrifenilfosfonio (6,6 g, 19 mmol) en THF (90 ml). La mezcla amarilla brillante resultante se agita durante 5 min a -78 °C, se calienta hasta T.A. a lo largo de aproximadamente 5 min y luego se vuelve a enfriar hasta -78°C. Se añade gota a gota aldehído **14b** (2,4 g, 14 mmol), disuelto en THF (10 ml), y la reacción se deja proseguir durante 10 min a -78°C, antes de dejar que se caliente hasta T.A. y se agita durante una noche. La reacción se inactiva con salmuera (100 ml), se diluye con agua (100 ml) y se extrae con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lava luego con agua (2 x 100 ml), se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. El líquido amarillo bruto se recoge en EtOAc (1 ml) y se diluye con hexanos (20 ml), tras lo cual precipita Ph_3PO en forma de un sólido blanco. El sólido se separa mediante filtración, se lava con 1:9 EtOAc:hexanos (50 ml) y los filtrados se evaporan hasta sequedad. El producto se purifica mediante CombiFlash® Companion dando dieno **14c** (1,3 g, 54 % de rendimiento).

Etapa 3:

Se añade catalizador de segunda generación de Grubb (50 mg, 0,075 mmol) a una solución desgasificada de dieno **14c** (1,3 g, 7,5 mmol). Después de agitar en atmósfera de Ar durante 2,5 h, la reacción se concentra sobre SiO_2 (aproximadamente 2 g) y el producto se purifica mediante CombiFlash® Companion dando benzopirano **14d** (940 mg, 86 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente.

Etapa 4:

Se añade Pd-C sólido (al 10 % p/p, 680 mg, 0,64 mmol) a una solución de benzopirano **14d** (940 mg, 6,4 mmol) en EtOH (8,5 ml) y en el matraz se hace el vacío y se vuelve a cargar con gas H_2 (globo). Después de agitar la reacción a T.A. durante 2,5 h, la mezcla se filtra a través de Celite® (lavado con EtOAc) y luego el filtrado se concentra hasta sequedad. El producto se purifica mediante CombiFlash® Companion proporcionando **14e** (800 mg, 84 % de rendimiento).

Etapa 5:

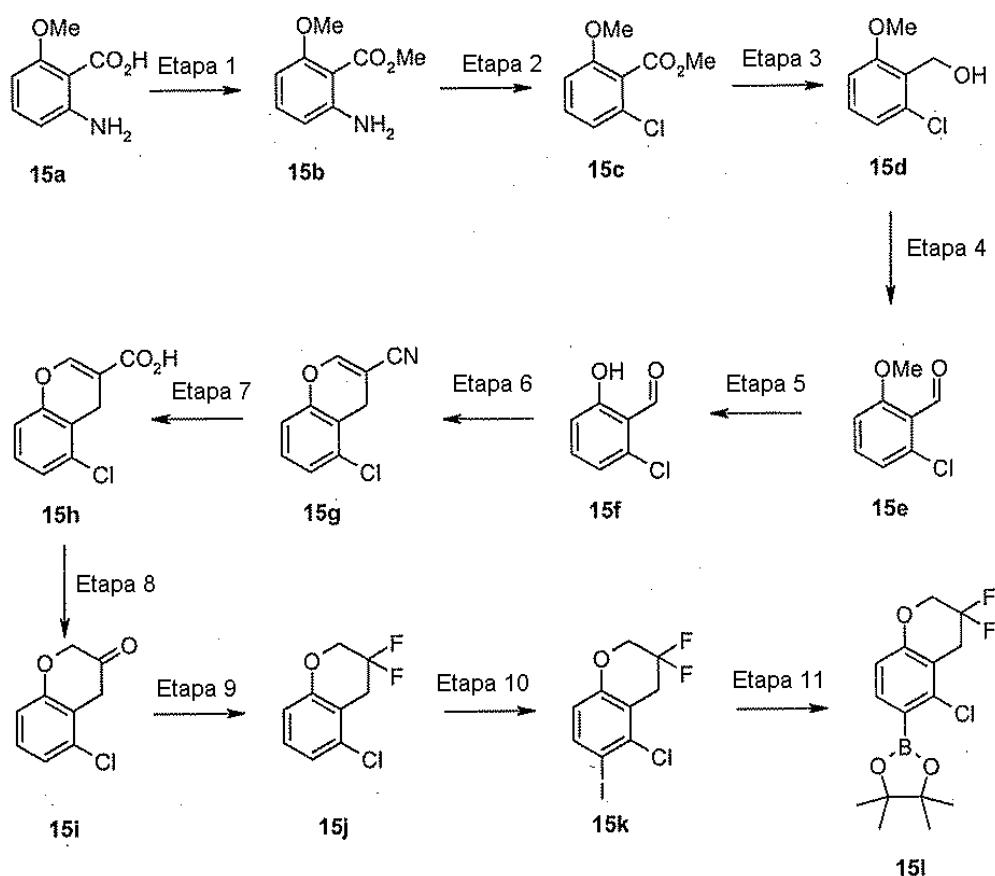
Se añade gota a gota Br_2 puro (275 μl , 5,4 mmol) a una solución de cromano **14e** (800 mg, 5,4 mmol) disuelta en AcOH (25 ml). La reacción se diluye luego con agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lava con agua (2 x 50 ml) y NaHCO_3 saturado (2 x 50 ml). La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a sequedad. El producto se purifica mediante CombiFlash® Companion dando bromuro **14f** en forma de una mezcla con el dibromuro (1,3 g, 68 %

en masa de **14f**, 51 % de rendimiento).

Etapa 6:

Una solución del bromuro **14f** (950 mg, 2,8 mmol), bis[pinocolato]diborano (840 mg, 3,3 mmol) y acetato de potasio (920 g, 9,6 mmol) en DMF (30 ml) se desgasifica con Ar durante 5 min, seguido de la adición del complejo de PdCl₂dppf-DCM (290 mg, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se desgasifica luego durante 5 min adicionales, antes de calentarla hasta 95°C durante 3 h. La reacción se enfriá despues hasta T.A. La mezcla de reacción bruta se diluye con agua y el producto se extrae 3 veces con EtOAc (3 x 20 ml). Los componentes orgánicos reunidos se lavan con agua (2 x 20 ml). La fase orgánica se seca luego sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. La mezcla bruta se purifica adicionalmente mediante CombiFlash® Companion proporcionando éster borónico **14g** (403 mg, 53 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido.

Ejemplo 15: Síntesis de fragmento boronato **15l**



Etapa 1:

Una solución etérea de diazometano (0,7 M, 100 ml) se añade a una solución de **15a** (5,0 g, 30 mmol) en éter (20 ml). Despues del consumo del SM (vigilancia mediante TLC), la reacción se concentra sobre SiO₂ (aproximadamente 10 g) y el producto se purifica mediante CombiFlash® Companion proporcionando el éster **15b** (5,2 g, 95 % de rendimiento).

Etapa 2:

Una solución de NaNO₂ (2,1 g, 30 mmol) en agua (10 ml) se añade lentamente a una solución de anilina **15b** (5,0 g, 28 mmol) disuelta en AcOH (50 ml) y HCl 2 M (75 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agita a esta temperatura durante 1 h. Se añade CuCl sólido (8,4 g, 85 mmol) en porciones (a lo largo de 2 min). Se deja que la reacción llegue a T.A., se agita durante 30 min y despues se calienta hasta 60°C durante 40 min. La mezcla se vierte en agua (200 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 200 ml). Se seca la capa orgánica con MgSO₄, se filtra y se evapora hasta sequedad. El producto se purifica mediante CombiFlash® Companion proporcionando cloruro de arilo **15c** (3,8 g, 68 % de rendimiento).

Etapa 3:

Una solución de DIBAL en DCM (1 M, 42 ml, 42 mmol) se añade gota a gota a lo largo de un periodo de 25 min a una solución preenfriada (-78°C) de éster **15c** (3,8 g, 19 mmol) en CH₂Cl₂ seco (100 ml). La reacción se deja en agitación durante 2 h a -78 °C. La reacción se inactiva a -78°C mediante la adición, gota a gota, de HCl 1 N (8 ml). Se deja que la reacción se caliente hasta T.A. y la fase orgánica se lava con una solución al 5 % de sal de Rochelle (100 ml), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida dando alcohol bencílico **15d** bruto (3,2 g, 99 % de rendimiento), el cual se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional alguna.

5

Etapa 4:

Reactivos de Dess Martin sólido (8,7 g, 20 mmol) se añade a una solución preenfriada (0°C) de alcohol **15d** en CH₂Cl₂ seco (100 ml). La reacción se deja en agitación durante 2 h, al tiempo que se calienta lentamente hasta T.A. En este 10 instante, se añaden otros 0,5 g de peryodinano de Dess Martin y la reacción continúa durante otra 1 h. Se añade una mezcla 1:1 de NaHCO₃ saturado y Na₂S₂O₃ 0,5 M (100 ml), y esta mezcla se agita vigorosamente hasta que las fases se vuelven transparentes (aproximadamente 30 min). La fase orgánica se retira y la fase acuosa se extrae con DCM (100 ml) y se lava con NaHCO₃ saturado (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan luego sobre MgSO₄ y se evaporan. El producto bruto se purifica mediante CombiFlash® Companion dando aldehído **15e** (2,9 g, 90 % de 15 rendimiento).

Etapa 5:

Se añade lentamente una solución de metil-éter **15e** (720 mg, 4,2 mmol) en CH₂Cl₂ anhídrico (20 ml) a una solución preenfriada (-30 °C) de BBr₃ (1 M, 8,4 ml, 8,4 mmol). La solución se calienta hasta 0°C y se agita durante 3 h. La reacción se inactiva, cuidadosamente, con metanol (1 ml) y se lava con NaHCO₃ saturado y luego salmuera (25 ml en 20 cada caso). La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra y el producto se purifica mediante CombiFlash® Companion dando fenol **15f** (530 mg, 80 % de rendimiento).

Etapa 6:

Una mezcla del aldehído **15f** (1,1 g, 7,2 mmol), acrilonitrilo (2,4 ml, 36 mmol) y DABCO (190 mg, 1,7 mmol) se somete a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se enfriá hasta T.A., se diluye con EtOAc (50 ml) y se lava con NaOH 1 N (20 ml) y luego con HCl 1 N (20 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra a sequedad. El producto se 25 purifica mediante CombiFlash® Companion proporcionando el nitrilo **15g** (650 mg, 47 % de rendimiento).

Etapa 7:

Una mezcla de nitrilo **15g** (650 mg, 3,4 mmol), NaOH al 10 % (10 ml, 25 mmol) y EtOH (95 %, 0,5 ml) se calienta a reflujo durante 5 días. La reacción se enfriá después hasta T.A. y luego se añade HCl 1 N hasta pH 4. El precipitado se 30 recoge luego mediante filtración, se lava con agua y se seca al vacío dando el ácido **15h** (740 mg, >99 % de rendimiento).

Etapa 8:

Se añaden sucesivamente trietilamina (0,56 ml, 4,0 mmol) y difenilfosforilazida (0,75 ml, 3,5 mmol) a una solución de ácido **15h** (714 mg, 3,4 mmol) en tolueno seco (40 ml). Esta mezcla se calienta hasta 85°C durante 2 h y luego se enfriá hasta T.A. y se trata con HCl 6 N (6 ml). La mezcla se lleva a reflujo y se agita a esta temperatura durante 2 h. La reacción se enfriá luego hasta T.A., se diluye con EtOAc (100 ml) y se lava con NaHCO₃ saturado (2 x 100 ml), agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml). Se seca la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtra y se evapora hasta sequedad. El producto se purifica luego mediante CombiFlash® Companion dando la cetona **15i** (269 mg, 44 % de rendimiento).

Etapa 9:

40 Deoxofluor® (0,54 ml, 2,9 mmol) se añade a una solución de cetona **15i** (270 mg, 1,5 mmol) en CH₂Cl₂ (0,6 ml) y EtOH (17 µl) en un tubo cerrado herméticamente. El tubo cerrado herméticamente se calienta hasta 40°C durante 24 h. El tubo se desprovee del cierre hermético, se enfriá hasta 0°C y la reacción se inactiva mediante la adición lenta (exotérmica) de NaHCO₃ saturado (1 ml). La mezcla de reacción bruta se diluye con agua (20 ml) y se extrae con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (20 ml) y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se 45 filtra y se concentra. El producto se purifica mediante CombiFlash® Companion proporcionando difluorocromo **15j** (225 mg, 71 % de rendimiento).

Etapa 10:

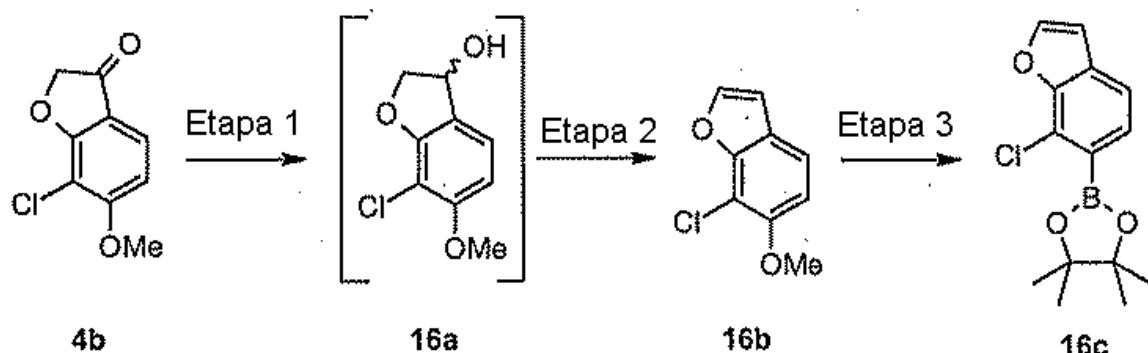
Se añaden sucesivamente nitrato de plata sólido (187 mg, 1,1 mmol) y yodo (279 mg, 1,1 mmol) a una solución de difluorocromo **15j** (225 mg, 1,1 mmol) disuelto en MeOH (7,8 ml). La reacción se agita a T.A. durante 90 min y 50 después se filtra a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se trata con una gota de Na₂S₂O₃ 0,5 N (se disipa el color naranja) y luego se concentra a presión reducida. El residuo se reparte entre H₂O, Na₂S₂O₃ 0,5 N y EtOAc (20 ml en cada caso). La capa acuosa se extrae con EtOAc (3 x 20 ml) y los componentes orgánicos reunidos se lavan con salmuera (20 ml), se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran. El producto se purifica mediante CombiFlash®

Companion dando yoduro de arilo **15k** (158 mg, 44 % de rendimiento).

Etapa 11:

Una solución del yoduro de arilo **15k** (150 mg, 0,45 mmol), bis[pinocolato]diborano (150 mg, 0,59 mmol) y acetato de potasio (130 mg, 1,4 mmol) en DMF (5 ml) se desgasifica con Ar durante 5 min, seguido de la adición del complejo de PdCl₂dppf-DCM (44 mg, 0,054 mmol). La mezcla de reacción se desgasifica luego durante 5 min adicionales, antes de calentarla hasta 85°C durante 9 h. La reacción se enfriá despues hasta T.A. La mezcla de reacción bruta se diluye con agua y el producto se extrae con EtOAc (3 x 10 ml). Los componentes orgánicos reunidos se lavan con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se seca luego sobre MgSO₄ y se filtra y se concentra. La mezcla bruta se purifica adicionalmente mediante CombiFlash® Companion proporcionando éster bórico **15l** (123 mg, 70 % puro mediante RMN, 57 % de rendimiento).

Ejemplo 16: Síntesis de fragmento boronato **16c**



Etapa 1:

Se añade NaBH₄ sólido (342 mg, 9,0 mmol) a una solución de cetona **4b** (1,5 g, 7,5 mmol) disuelta en MeOH (10 ml) y luego se añade THF (25 ml) a 0°C. La reacción se calienta hasta T.A. y se deja en agitación durante 1 h. La reacción se inactiva con HCl acuoso (1 N, 5 ml), el MeOH se retira mediante concentración y el producto se extrae con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se lava con salmuera (50 ml), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra proporcionando el alcohol **16a** (1,52 g >99 % de rendimiento). Este material se usa como tal en la siguiente etapa.

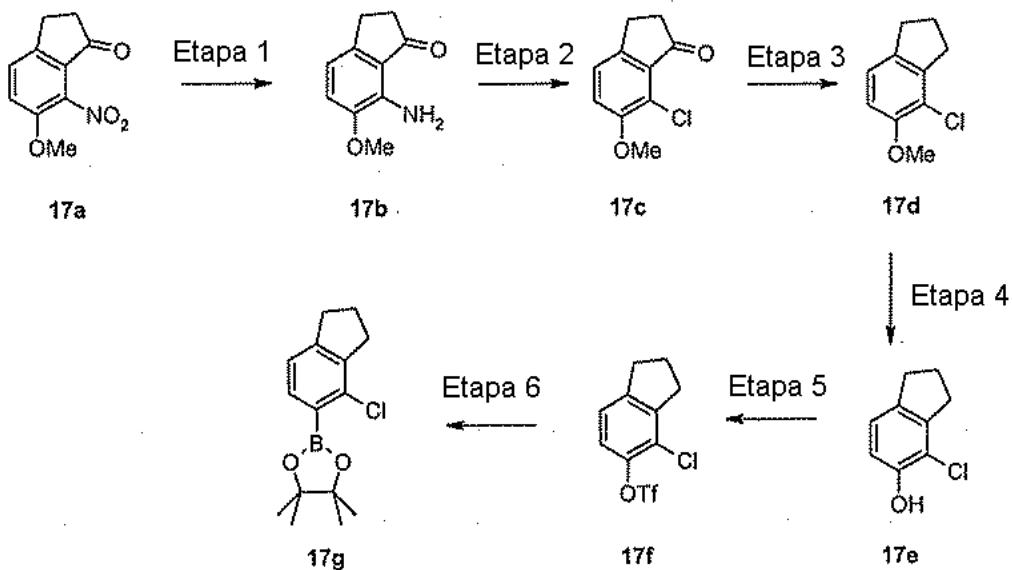
Etapa 2:

TFA (2,9 ml) se añade gota a gota a una solución de alcohol bruto **16a** (1,5 g; 7,47 mmol) en DCM anhidro (28 ml) a 0°C. La solución se agita durante 30 min, y luego se concentra hasta sequedad. El residuo se recoge en EtOAc, se lava con NaHCO₃ (saturado), salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra para formar una goma amarilla pálida. El producto se purifica mediante CombiFlash® Companion proporcionando benzofurano **16b** (0,30 g, 22 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

Etapa 3:

El compuesto **16c** se prepara a partir de **16b** siguiendo una secuencia de síntesis idéntica a las etapas 3 a 5 del Ejemplo 4.

Ejemplo 17: Síntesis de fragmento boronato **17g**

Etapa 1:

Se añade Zn en polvo (7,89 g, 121 mmol) a una solución de **17a** (5,0 g, 24 mmol) en AcOH (100 ml). La mezcla de reacción se calienta luego hasta 100°C y se agita durante una noche. La reacción se enfriá hasta T.A. y la mezcla se filtra (lavado con EtOAc), el disolvente se evapora y el residuo se purifica mediante CombiFlash® Companion (EtOAc al 30 %/hexanos) proporcionando anilina **17b** (3,06 g, 72 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 2:

Se añade lentamente una solución de NaNO₂ (640 mg, 9,3 mmol) en agua (3 ml) a una solución de anilina **17b** (1,5 g, 8,5 mmol) disuelta en AcOH (12 ml) y HCl 2 M (25 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agita a esta temperatura durante 1 h. CuCl sólido (2,6 g, 26 mmol) se añade en porciones (a lo largo de 2 min) y se deja que la reacción alcance la T.A., luego se agita durante 30 min y después se calienta hasta 60°C durante 40 min. La mezcla se vierte en agua (100 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 100 ml). Se seca la capa orgánica con MgSO₄, se filtra y se evapora hasta sequedad. El producto se purifica mediante CombiFlash® Companion (EtOAc al 40 %/hexanos) proporcionando cloruro de arilo **17c** (1,11 g, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido.

Etapa 3:

Se añade Zn sólido en polvo preactivado a una solución de cetona **17c** en AcOH. La mezcla de reacción se calienta luego hasta 100°C y se agita a esa temperatura durante 4 h. La mezcla de reacción se filtra (lavado con EtOAc), el filtrado se evapora hasta sequedad y el producto se purifica mediante CombiFlash® Companion (EtOAc al 10 %/hexanos) proporcionando indano **17d** (902 mg, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido cristalino.

Etapa 4:

Se añade gota a gota una solución de BBr₃ en DCM (1 M, 9,9 ml, 9,9 mmol) a una solución pre-enfriada (-78 °C) de metiléter **17d** (902 mg, 4,9 mmol) disuelta en DCM (20 ml). La solución de reacción se agita a esta temperatura durante 10 min y se deja calentar hasta T.A. Después de agitar durante 1,5 h, se añade agua (50 ml) (exotérmica) y la mezcla se extrae con DCM (3 x 50 ml). Se secan las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan hasta sequedad. El producto se purifica mediante CombiFlash® Companion proporcionando fenol **17e** (700 mg, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido blancuzco.

Etapa 5:

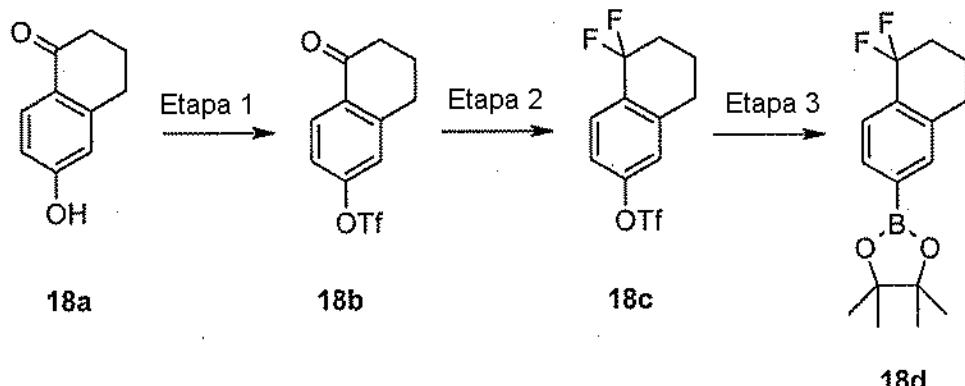
Se añade Tf₂O (1,05 ml, 12 mmol) a una solución pre-enfriada (0°C) de fenol **17e** (700 mg, 4,1 mmol) y Et₃N (1,7 ml, 12 mmol) en DCM (20 ml). La solución oscura resultante se deja calentar hasta T.A. Al cabo de 25 min, la reacción se inactiva con NaHCO₃ saturado (10 ml), se diluye con DCM, y la capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca

sobre MgSO₄ y se evapora hasta sequedad. El producto se purifica mediante CombiFlash® Companion (EtOAc al 10 %/hexanos) proporcionando triflato **17f** (1,21 g, 97 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo.

Etapa 6:

Una solución del triflato **17f** (1,2 g, 4,0 mmol), bis[pinocolato]diborano (1,5 g, 6,0 mmol) y acetato de potasio (1,3 g, 14 mmol) en DMF (20 ml) se desgasifica con Ar durante 5 min, seguido de la adición del complejo de PdCl₂dppf-DCM (490 mg, 0,60 mmol). La mezcla de reacción se desgasifica luego durante 5 min adicionales, antes de calentarla hasta 95°C durante 5 h. La reacción se enfria después hasta T.A. La mezcla de reacción bruta se diluye con agua y el producto se extrae con EtOAc (3 x 100 ml). Los componentes orgánicos reunidos se lavan con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se seca luego sobre MgSO₄ y se filtra y se concentra. La mezcla bruta se purifica adicionalmente mediante CombiFlash® Companion (EtOAc al 10 % /hexanos) proporcionando éster bórico **17g** (593 mg, 53 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido.

Ejemplo 18: Síntesis de fragmento boronato **18d**



Eta

pa 1:

Se añade gota a gota Tf₂O puro (0,83 ml, 4,9 mmol) a una solución enfriada (0°C) de fenol **18a** (0,50 g, 3,1 mmol) y piridina (1,3 ml, 17 mmol) en DCM (15 ml). Se permite que la reacción se caliente hasta T.A. y se agita durante una noche. La reacción se inactiva mediante la adición de una solución de ácido cítrico al 10 % (50 ml) y la mezcla se extrae con DCM (3 x 50 ml). Los componentes orgánicos reunidos se lavan con agua (50 ml), se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran. El producto se purifica luego mediante CombiFlash® Companion dando triflato **18b** (500 mg, 94 % de rendimiento).

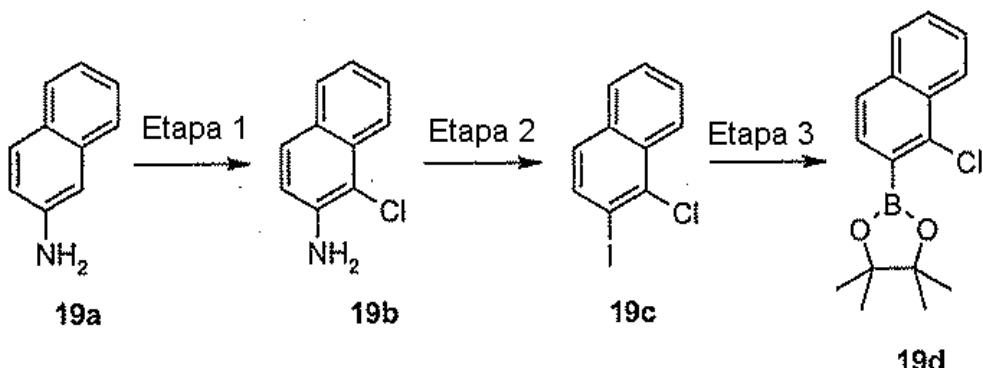
Etapa 2:

Se añade Deoxyfluor® (0,83 ml, 4,2 mmol), seguido de EtOH (10 UI, 0,2 mmol), a triflato **18b** puro (500 mg, 1,7 mmol) en un tubo que puede cerrarse herméticamente. El tubo se cierra herméticamente y la reacción se calienta en un baño de aceite a 85°C y se agita durante una noche. La reacción se enfria luego hasta 0°C y se inactiva mediante la adición lenta de NaHCO₃ (100 µl, exotérmica). La mezcla se diluye con agua (50 ml) y se extrae con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se seca luego sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El producto bruto se purifica mediante CombiFlash® Companion proporcionando el triflato de difluorotetrahidronaftilo **18c** (175 mg, 33 % de rendimiento).

Etapa 3:

La etapa tres se realiza exactamente igual a la etapa 6 del Ejemplo 17 proporcionando éster borónico **18d**.

Ejemplo 19: Síntesis de fragmento boronato **19d**

Etapa 1:

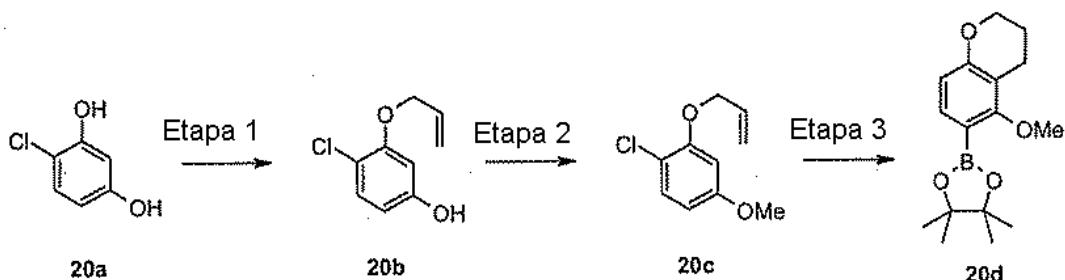
Se añade en porciones N-clorosuccinimida sólida (2,2 g, 16 mmol) a lo largo de 5 min a una solución de naftilamina **19a** (2,3 g, 16 mmol) disuelta en CCl_4 (150 ml). La reacción se calienta luego hasta 50°C y se agita durante 40 min. La reacción se enfriá despues hasta T.A., los sólidos se retiran mediante filtración y el filtrado se lava con agua (100 ml), se seca sobre MgSO_4 y se evapora hasta sequedad proporcionando cloroanilina **19b** (2,8 g, 96 % de rendimiento).

Etapa 2:

Se añade lentamente una solución de NaNO_2 (1,2 g, 17 mmol) en agua (5 ml) a una suspensión preenfriada (0°C) de anilina **19b** (2,8 g, 15 mmol) en HCl 12 N (7 ml) y hielo (9,7 g), con el fin de mantener la temperatura por debajo de 5°C. La mezcla se agita durante 15 min y luego se transfiere a una solución de KI (8,7 g, 52 mmol) en agua (30 ml) y la mezcla resultante se agita durante 2 h. La mezcla se extrae con Et_2O (3 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con NaOH 3 N (2 x 50 ml), NaHSO_3 al 5 % (50 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra a sequedad. El producto bruto se purifica mediante cromatografía de resolución rápida ($\text{EtOAc}/\text{hexanos}$) proporcionando yoduro de arilo **19c** (2,4 g, 54 % de rendimiento).

Etapa 3:

La etapa tres se lleva a cabo exactamente igual a como se describe en la etapa 11 del Ejemplo 15 proporcionando éster borónico **19d**.

Ejemplo 20: Síntesis de fragmento boronato **20d**Etapa 1:

Se añade bromuro de alilo (2,1 ml, 25 mmol), seguido de carbonato de potasio (7,2 g, 52 mmol), a una solución de 6-clororesorcinol **20a** (10 g, 69 mmol) disuelta en DMF (120 ml). La reacción se agita durante una noche, se diluye con EtOAc (500 ml) y se lava con agua (3 x 500 ml). La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 y se concentra a sequedad. El producto bruto se purifica mediante CombiFlash® Companion obteniéndose alil-éter **20b** (1,8 g, 40 % de rendimiento).

Etapa 2:

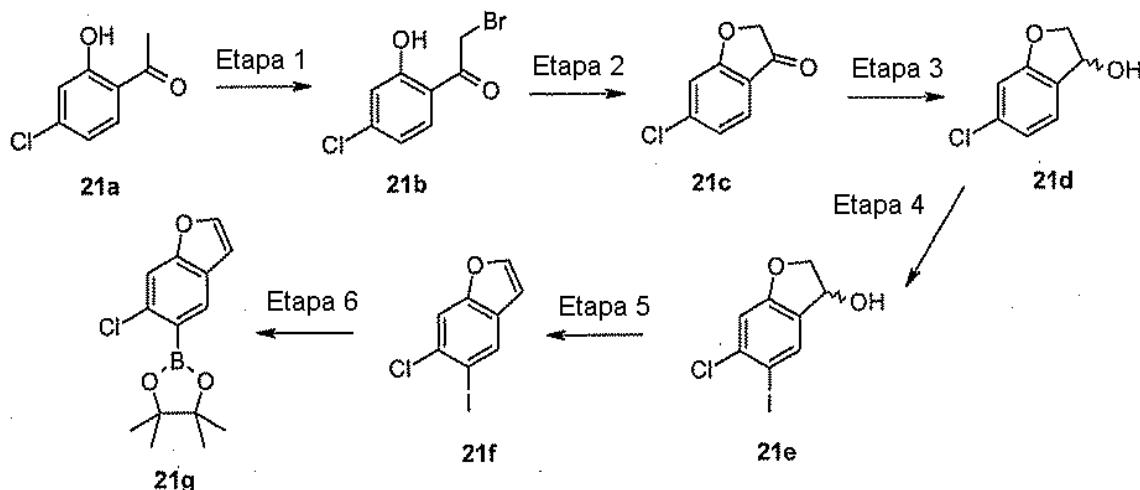
Se añade yoduro de metilo (1,2 ml, 20 mmol), seguido de carbonato de potasio (3,8 g, 27 mmol), a una solución de fenol **20b** (1,8 g, 9,8 mmol) disuelta en DMF (12 ml). La reacción se agita durante 2 h, se diluye con EtOAc (50 ml) y se lava

con agua (3×50 ml). La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 y se concentra a sequedad. El producto bruto se purifica mediante CombiFlash® Companion obteniéndose metil-éter **20c** (1,8 g, 40 % de rendimiento).

Etapa 3:

La etapa 3 está constituida por una secuencia de etapas idénticas a las etapas 2 a 6 del Ejemplo 12, seguida de la etapa 1 del Ejemplo 13, proporcionando éster borónico **20d**.

Ejemplo 21: Síntesis de fragmento boronato **21g**



Etapa 1:

Se añade CuBr_2 sólido (7,9 g; 35 mmol) a una solución de **21a** (4,0 g, 23 mmol) disuelta en EtOAc (32 ml) y CHCl_3 (32 ml). La mezcla se calienta a reflujo y se agita durante 8 h. Luego se añade CuBr_2 (3,9 g) y la mezcla continúa agitándose a reflujo durante 15 h adicionales. La mezcla se enfriá hasta T.A., y los sólidos se retiran mediante filtración (lavado con EtOAc). El filtrado se concentra proporcionando la bromocetona **21b** bruta (6,3 g), la cual se usa directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2:

Se añade KF sólido (2,5 g, 43 mmol) a una solución de bromocetona **21b** bruta (6,3 g, 23 mmol) disuelta en DMF (21 ml). La reacción se agita a T.A. durante 3 h y luego se recoge en éter (300 ml), se lava con salmuera (3 x 100 ml), se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra hasta sequedad. El producto bruto se purifica mediante CombiFlash® Companion proporcionando éter **21c** (2,1 g, 49 % de rendimiento a lo largo de dos etapas).

Etapa 3:

NaBH_4 sólido (270 mg, 7,1 mmol) se añade a una solución preenfriada (0°C) de cetona **21c** (1,0 g, 5,9 mmol) disuelta en MeOH (20 ml). La reacción se deja en agitación durante 1 h y luego se inactiva con HCl acuoso (1 N, 1 ml). Los componentes volátiles se retiran al vacío y el producto se extrae con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se lava con salmuera (20 ml), se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra proporcionando el alcohol **21d** bruto (1,0 g), el cual se usa directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4:

AgNO_3 sólido (1,0 g, 6,1 mmol), seguido de I_2 (1,6 g, 6,2 mmol) se añaden a una solución de alcohol **21d** (1,0 g, 6,2 mmol) disuelta en MeOH (58 ml). La mezcla se agita a T.A. durante 1 h y luego se añade una solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (0,5 M, 10 ml) y la mezcla se agita durante 30 min. El MeOH se retira al vacío y el residuo se recoge en EtOAc (50 ml), se lava con agua (1×50 ml), salmuera (1×50 ml), se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra proporcionando yoduro de arilo **21e** (1,6 g), el cual se usa directamente en la siguiente etapa.

Etapa 5:

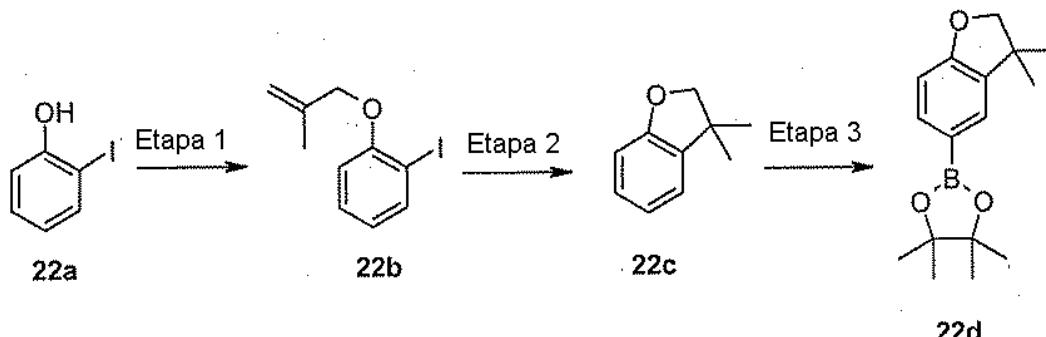
Se disuelve alcohol **21e** bruto (1,6 g, 5 mmol) en una mezcla de DCM (20 ml) y TFA (2,2 ml). La reacción se agita durante 45 min, y luego se concentra hasta sequedad. El residuo se recoge en EtOAc (50 ml), se lava con NaHCO_3

saturado (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra a sequedad. El producto bruto se purifica mediante CombiFlash® Companion proporcionando benzofuran 21f (978 mg, 65 % de rendimiento a lo largo de 3 etapas).

Etapa 6:

- 5 La etapa 6 se lleva a cabo exactamente igual a como se describe para la etapa 11 del Ejemplo 15 proporcionando éster borónico 21g.

Ejemplo 22: Síntesis de fragmento boronato 22d



Eta

pa 1:

- 10 Se añade 3-bromo-2-metilpropeno puro (1,7 ml, 16 mmol) a una suspensión de fenol **22a** (3,0 g, 14 mmol) y carbonato de potasio (5,6 g, 41 mmol) en DMF (35 ml). La reacción se agita durante 2 h y luego se inactiva con agua (100 ml) y se extrae con hexanos (2 x 100 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (2 x 100 ml) y se concentra dando éter **22b** (3,3 g, 87 % de rendimiento).

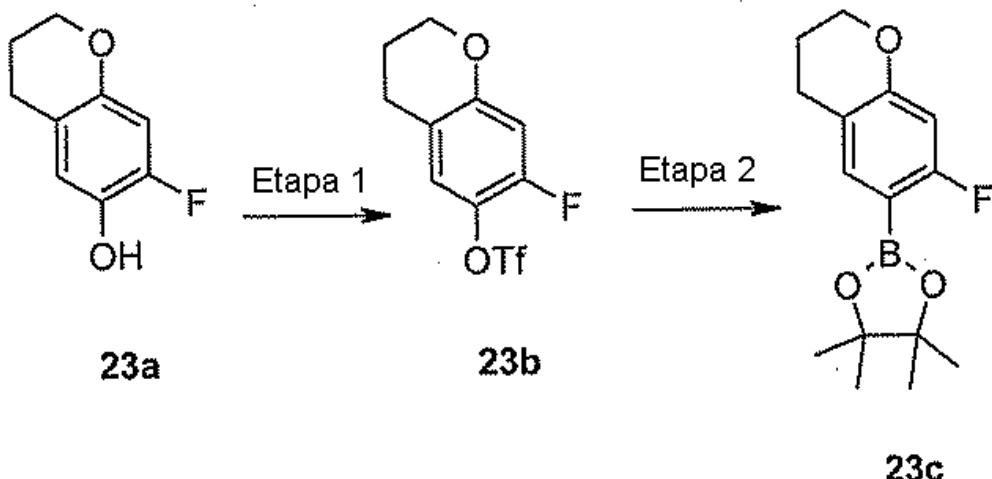
Etapa 2:

- 15 Se añade hidruro de tributilestaño puro (2,3 ml, 8,8 mmol) a una solución de yoduro de arilo **22b** (2,0 g, 7,3 mmol) y AIBN (120 mg, 0,73 mmol) en PhMe (40 ml) y la reacción se agita luego a refljo en atmósfera de N_2 . Al cabo de 1 h, la reacción se concentra hasta sequedad y el producto bruto se purifica mediante CombiFlash® Companion proporcionando dihidrobenzofuran **22c** (785 mg, 73 % de rendimiento).

Etapa 3:

- 20 La etapa está constituida por una secuencia de etapas de síntesis idénticas a las etapas 10 y 11 del Ejemplo 15, proporcionando éster borónico **22d**.

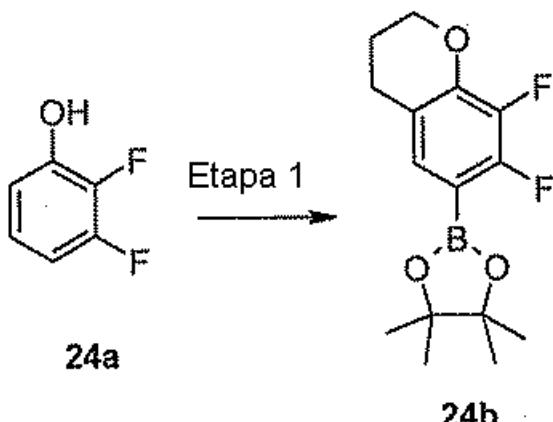
Ejemplo 23: Síntesis de fragmento boronato 23c

Etapa 1:

Se añade gota a gota Tf_2O puro (0,56 ml, 3,3 mmol) a una solución enfriada (0°C) de fenol **23a** (350 mg, 2,1 mmol; preparada de acuerdo con Doi y co. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004** 77, 2257-2263) y piridina (0,91 ml, 11 mmol) en DCM (10 ml) en atmósfera de Ar. La reacción se deja calentar hasta T.A. y luego se agita durante 2 h. La reacción se inactiva mediante la adición de una solución de ácido cítrico al 10 % (20 ml) y se extrae con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (20 ml), se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica luego mediante CombiFlash® Companion proporcionando triflato **23b** (512 mg, 82 % de rendimiento).

Etapa 2:

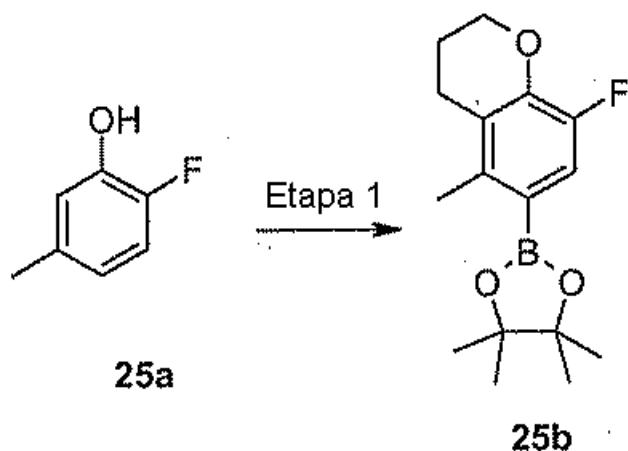
- 10 Una solución del triflato **23b** (510 mg, 1,7 mmol), bis[pinocolato]diborano (560 mg, 2,2 mmol) y acetato de potasio (500 mg, 5,1 mmol) en DMF (18 ml) se desgasifica con Ar durante 5 min, seguido de la adición del complejo de PdCl_2dpff -DCM (140 mg, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se desgasifica luego durante 5 min adicionales, antes de calentarla hasta 100°C mediante irradiación de microondas durante 10 min. La reacción se enfria después hasta T.A. La mezcla de reacción bruta se diluye con EtOAc (60 ml) y se lava con salmuera (3 x 60 ml). La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. La mezcla bruta se purifica adicionalmente mediante CombiFlash® Companion proporcionando éster bórico **23c** (200 mg, 42 % de rendimiento).

Ejemplo 24: Síntesis de fragmento boronato **24b**Etapa 1:

- 20 El compuesto **24b** se prepara a partir de **24a** siguiendo una secuencia de síntesis idéntica a las etapas 1 a 6 del

Ejemplo 12.

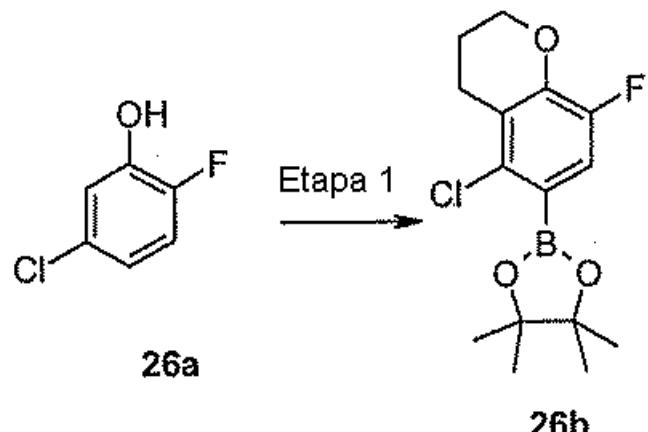
Ejemplo 25: Síntesis de fragmento boronato **25b**



Etapa 1:

- 5 El compuesto **25b** se prepara a partir de **25a** siguiendo una secuencia de síntesis idéntica a las etapas 1 a 6 del Ejemplo 12.

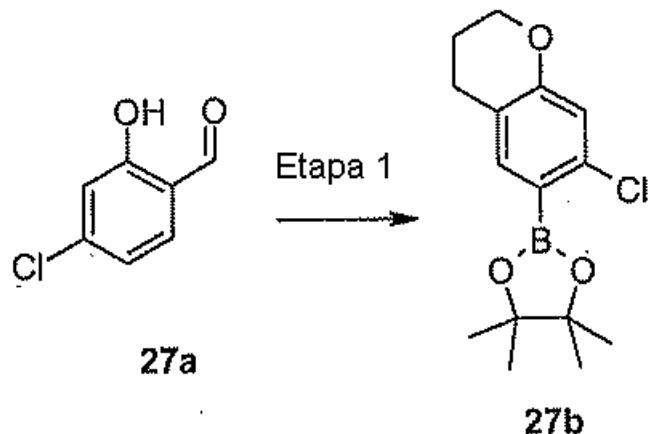
Ejemplo 26: Síntesis de fragmento boronato **26b**



Etapa 1:

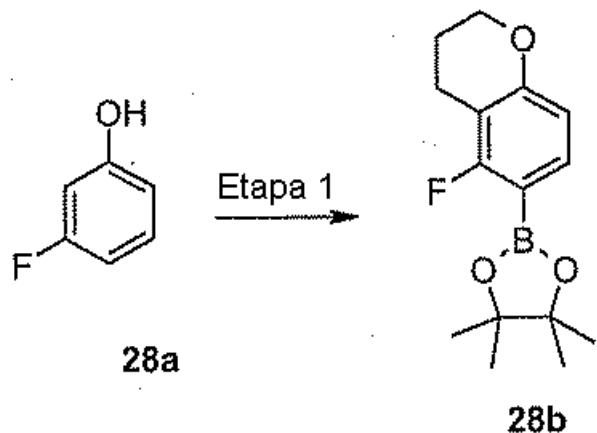
- 10 El compuesto **26b** se prepara a partir de **26a** siguiendo una secuencia de síntesis idéntica a las etapas 1 a 6 del Ejemplo 12.

Ejemplo 27: Síntesis de fragmento boronato **27b**

Etapa 1:

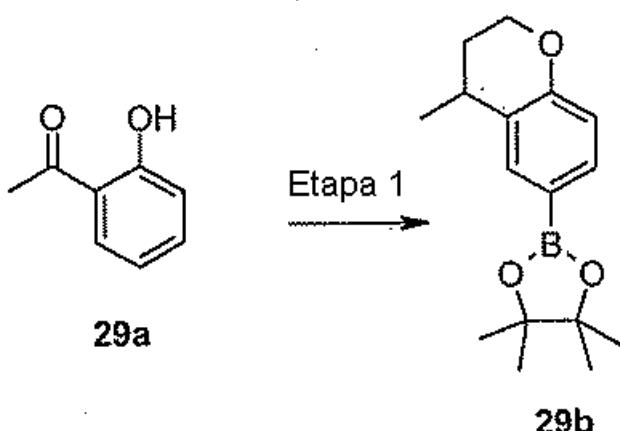
El compuesto **27b** se prepara a partir de **27a** siguiendo una secuencia de síntesis idéntica a las etapas 1 a 6 del Ejemplo 14.

- 5 **Ejemplo 28:** Síntesis de fragmento boronato **28b**

Etapa 1:

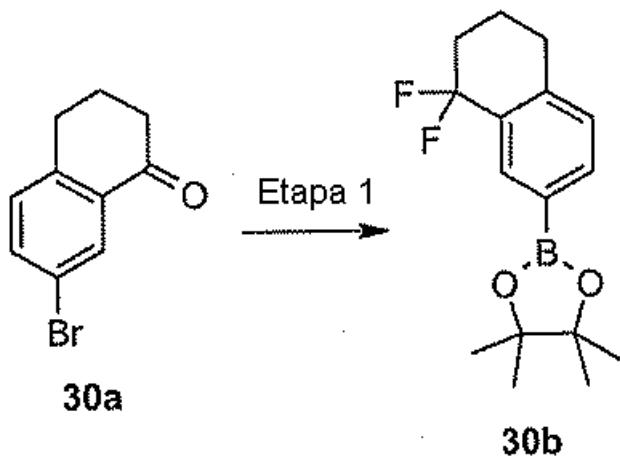
El compuesto **28b** se prepara a partir de **28a** siguiendo una secuencia de síntesis idéntica a las etapas 1 a 8 del Ejemplo 6.

- 10 **Ejemplo 29:** Síntesis de fragmento boronato **29b**

Etapa 1:

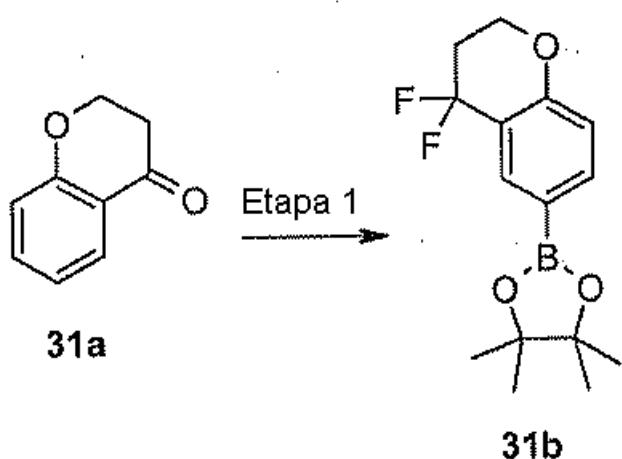
El compuesto **29b** se prepara a partir de **29a** siguiendo una secuencia de síntesis idéntica a las etapas 1 a 6 del Ejemplo 14.

- 5 **Ejemplo 30:** Síntesis de fragmento boronato **30b**

Etapa 1:

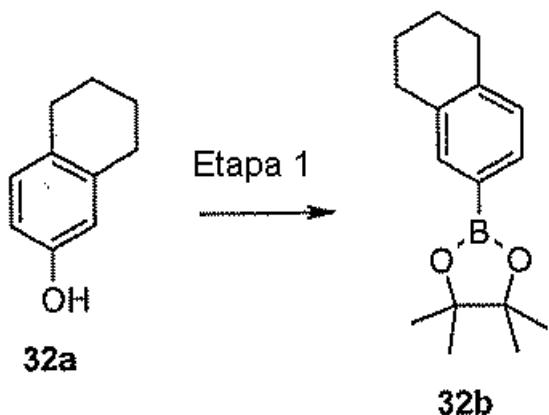
El compuesto **30b** se prepara a partir de **30a** siguiendo una secuencia de síntesis idéntica a las etapas 2 y 3 del Ejemplo 18.

- 10 **Ejemplo 31:** Síntesis de fragmento boronato **31b**

Etapa 1:

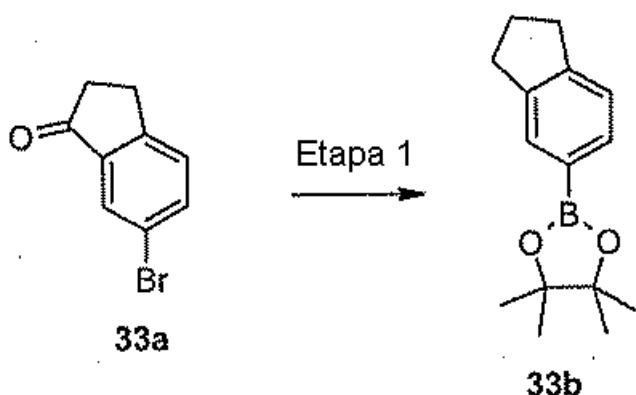
El compuesto **31b** se prepara a partir de **31a** siguiendo una secuencia de síntesis idéntica a las etapas 9 a 11 del Ejemplo 15.

- 5 **Ejemplo 32:** Síntesis de fragmento boronato **32b**

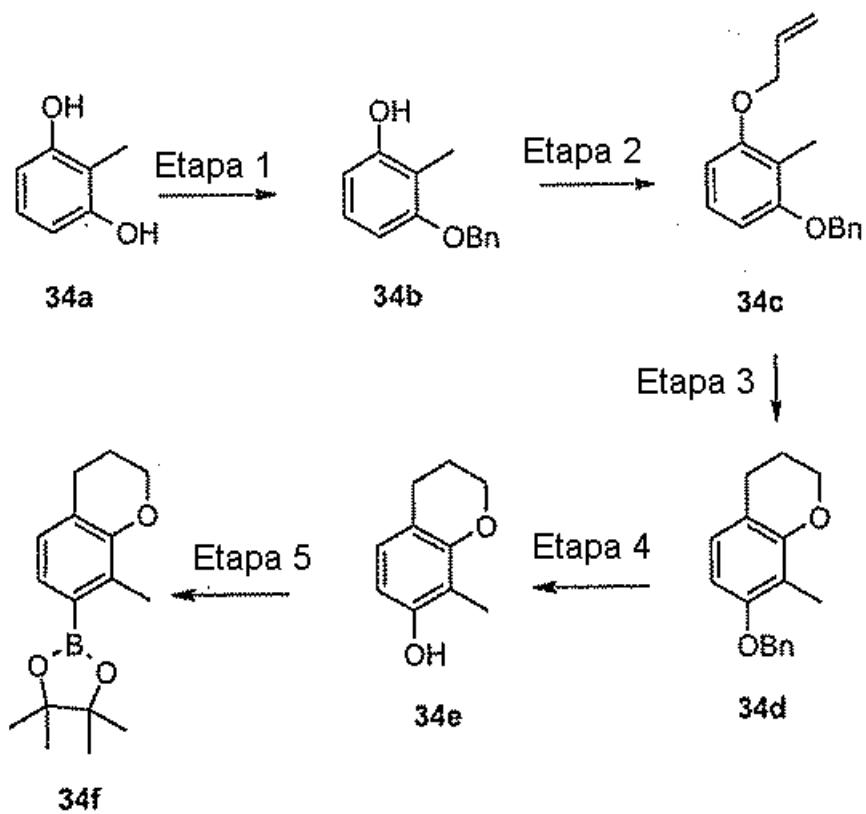
Etapa 1:

El compuesto **32b** se prepara a partir de **32a** siguiendo una secuencia de síntesis idéntica a las etapas 5 a 6 del Ejemplo 17.

- 10 **Ejemplo 33:** Síntesis de fragmento boronato **33b**

Etapa 1:

El compuesto **33b** se prepara a partir de **33a** siguiendo una secuencia de síntesis idéntica a las etapas 1 y 4 del Ejemplo 11.

5 **Ejemplo 34:** Síntesis de fragmento boronato **34f**Etapa 1:

Se añade bromuro de bencilo (25 ml, 210 mmol), seguido de carbonato de potasio (44 g, 320 mmol), a una solución de 2-metilresorcinol **34a** (38 g, 310 mmol) disuelta en DMF (1 L). La reacción se agita durante una noche, se diluye con EtOAc (2 L) y se lava con agua (3 x 2 L). La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a sequedad. El producto bruto se purifica mediante CombiFlash® Companion obteniéndose bencil-éter **34b** (18,6 g, 39 % de rendimiento).

Etapa 2:

Se añade bromuro de alilo (3,0 ml, 35 mmol), seguido de carbonato de potasio (6,5 g, 47 mmol), a una solución de fenol **34b** (5 g, 23 mmol) disuelta en DMF (100 ml). La reacción se agita durante una noche, se diluye con EtOAc (500 ml) y se lava con agua (3 x 500 ml). La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a sequedad. El producto bruto se purifica mediante CombiFlash® Companion obteniéndose bencil-éter **34c** (4,4 g, 75 % de rendimiento).

5

Etapa 3:

El compuesto **34d** se prepara a partir de **34c** siguiendo una secuencia de síntesis idéntica a las etapas 2 a 4 del Ejemplo 12.

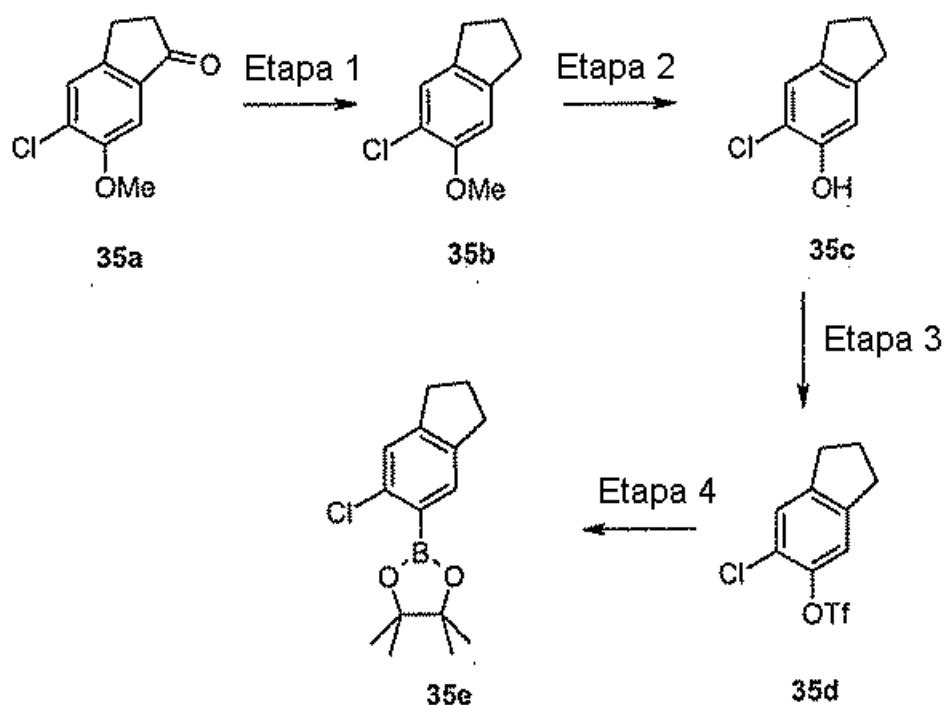
Etapa 4:

10 Bencil-éter **34d** y Pd-C (10 % p/p, 100 mg, 0,094 mmol) se reunen en EtOAc (5 ml) y en el matraz se hace el vacío y se vuelve a llenar con una atmósfera de H₂ (globo). Después de agitar durante 3 h, la reacción se filtra a través de Celite® (lavado con EtOAc) y el filtrado se concentra dando fenol **34e** (145 mg, 95 % de rendimiento).

15

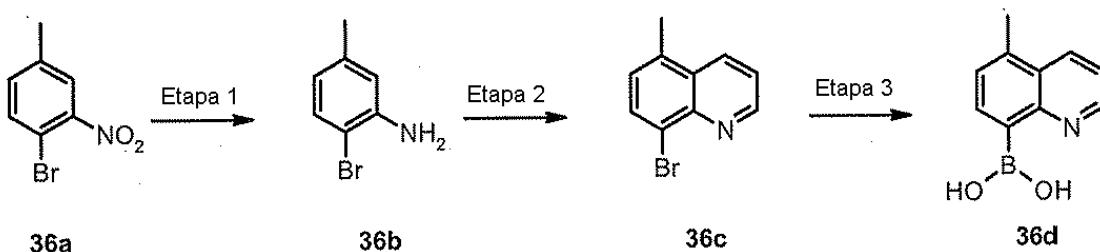
Etapa 5:

El compuesto **34f** se prepara a partir de **34e** siguiendo una secuencia de síntesis idéntica a las etapas 5 a 6 del Ejemplo 17.

Ejemplo 35: Síntesis de fragmento boronato **35e**

Las etapas 1 a 4 se realizan en analogía a las etapas 3 a 6 del Ejemplo 17.

Ejemplo 36: Síntesis de fragmento boronato **36d**

Etapa 1:

Se disuelve 4-bromo-3-nitrotolueno **36a** (5,0 g, 22,9 mmol) en 50 ml de acetato de etilo y se añade cloruro de estaño(II) dihidrato sólido (20,0 g, 86,9 mmol). La mezcla se calienta en atmósfera de nitrógeno a 70°C durante 2 h (nota: ¡se observa un sobrecalentamiento temporal hasta 100°C! ¡Debe tenerse precaución!). La mezcla se enfriá y se vierte en 200 ml de agua helada. Se añade solución acuosa de NaHCO₃ al 5 % (50 ml) (¡rápida formación de espuma!), seguido de NaOH acuoso 10 N para llevar el pH ~7-8. Se forma un gran volumen de precipitado amarillo gelatinoso. Esta mezcla heterogénea se agita con EtOAc (200 ml) y la mezcla se centrifuga en porciones de 50 ml, dando como resultado una buena separación de un sólido amarillo. El sobrenadante transparente se decanta y se extrae con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra al vacío dando un residuo oleoso naranja. Este residuo se vuelve a disolver en 100 ml de éter y la solución se lava con Na₂CO₃ al 10 % (20 ml), seguido de NaOH acuoso 2,5 M (20 ml). La solución orgánica parda oscura se agita luego con MgSO₄ y carbón vegetal activo y se filtra dando una solución amarilla clara, la cual oscurece rápidamente al reposar en un matraz abierto. El disolvente se retira al vacío dando el compuesto **36b** deseado en forma de un aceite marrón-rojo, el cual se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional (3,31 g, 78 % de rendimiento).

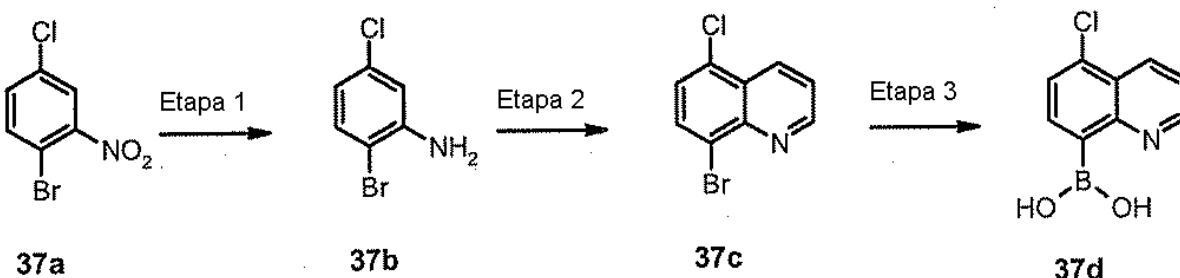
Etapa 2:

Una mezcla de compuesto **36b** (3,3 g, 17,7 mmol), glicerina (3,3 g, 35,5 mmol), nitrobenceno (2,2 g, 17,7 mmol) y ácido sulfúrico acuoso al 75 % (10 ml, 138 mmol) se agita a 150°C durante 3 h (la mezcla se vuelve negra y viscosa). La mezcla de reacción se enfriá, se vierte en agua helada (200 ml) y se añade NaOH acuoso 10 N (30 ml, 300 mmol). La mezcla negra se sacude después con EtOAc (100 ml) y se centrifuga en porciones de 50 ml. Las capas de EtOAc superiores se reunen y las capas acuosas inferiores que contienen el alquitrán negro se sacuden con EtOAc y se vuelven a centrifugar. Todos los extractos de EtOAc se reunen, se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran al vacío dando un aceite marrón-rojo. Este material se cromatografía sobre una columna de gel de sílice 80 g (aparato CombiFlash® Companion, gradiente de hexano-EtOAc). Las fracciones que contiene el compuesto se concentran al vacío proporcionando el compuesto **36c** en forma de un sólido blanco (3,26 g, 83 % de rendimiento).

Etapa 3:

A una solución enfriada (-78 °C) de compuesto **36c** (500 mg, 2,25 mmol) en Et₂O anhidro (20 ml) se añade, a lo largo de 5 min en atmósfera de Ar, una solución 1,6 M de *n*-BuLi en hexano (3,5 ml, 5,60 mmol). La mezcla se agita a -78 °C durante 50 min, luego se añade gota a gota borato de triisopropilo (2,00 ml, 8,55 mmol) y la mezcla se agita durante 2 h a esa temperatura. Se deja que la mezcla alcance lentamente la T.A. a lo largo de un periodo de 2 h y se vierte en HCl acuoso 1 M (30 ml). La mezcla se transfiere a un embudo de separación y la capa orgánica se retira y la capa acuosa se lava con Et₂O. La capa acuosa se transfiere luego a un matraz Erlenmeyer de 500 ml y el pH de la solución se ajusta a 6,3 (medido con un pH-metro), añadiendo lentamente una solución saturada de NaHCO₃ en agua (~25 ml, cuidado: formación de espuma). La suspensión se retira por filtración y el sólido beige claro separado se lava con agua y se seca a alto vacío. Este producto bruto (383 mg) se tritura con Et₂O /hexanos dando una primera recolección del compuesto **36d** deseado en forma de una base libre (120 mg, 28 % de rendimiento). Las aguas madres se concentran al vacío y se purifican mediante HPLC de fase inversa utilizando un gradiente de CH₃CN/H₂O que contiene TFA al 0,06 % (ODS-AQ, columna C-18, 75 x 30 mm, tamaño de partícula 5 μm). Después de la liofilización, se obtiene una segunda recolección de compuesto **36d** en forma de una sal de TFA (102 mg, 15 % de rendimiento), (rendimiento total: 43 %).

Ejemplo 37: Síntesis de fragmento boronato **37d**

Etapa 1:

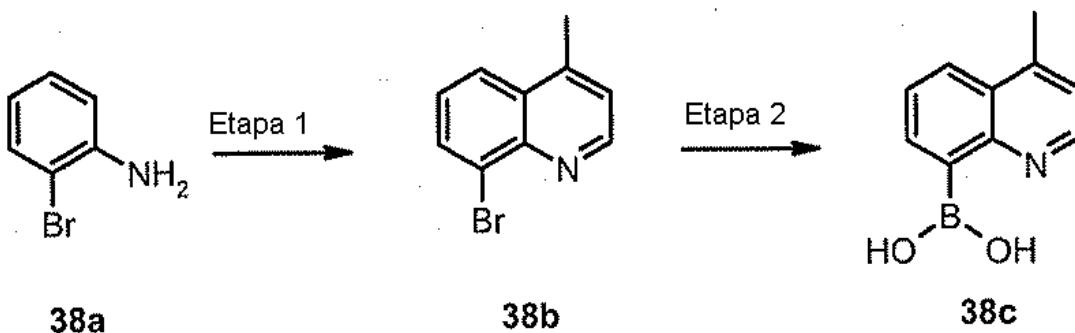
Se transforma 1-bromo-4-cloro-2-nitrobenceno **37a** en el compuesto **37b** usando el procedimiento del Ejemplo **36b**, excepto por el hecho de que se usa Et₂O para las extracciones en lugar de EtOAc.

5 Etapa 2:

El compuesto **37b** (4,2 g, 20,3 mmol) se funde a 50°C en un matraz de fondo redondo de 100 ml que contiene una varilla de agitación y se sumerge en un baño de aceite. Se añade una solución de cloruro de cinc (700 mg, 5,03 mmol) y se añade de una vez cloruro férrico (540 mg, 3,25 mmol) en agua (3,3 ml), seguido de EtOH absoluto (20 ml). El matraz se provee de un tapón con una separación de caucho y se inserta una aguja para evitar acumulación de presión alguna. La mezcla se calienta hasta 80°C y se añade acroleína (1,68 ml, 24,4 mmol) a través de una bomba de jeringa a lo largo de un periodo de 2 h. Despues de la adición, la mezcla se agita a 80°C durante 1 h y se añade una cantidad adicional de cloruro férrico sólido (4,1 g, 25,3 mmol). La mezcla se agita a 80°C durante 24 h adicionales y luego se concentra al vacío dando un residuo semisólido. Se añade agua (200 ml), seguido de una solución acuosa 10 N de NaOH (20 ml) y DCM (200 ml). Despues de agitar la mezcla durante unos pocos min, el sólido se filtra sobre una almohadilla de Celite® y el filtrado se transfiere a un embudo de separación. La capa orgánica se retira y la capa acuosa se extrae con DCM. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran al vacío dando un sólido marrón. Este sólido se tritura en CH₃CN caliente y se filtra. El sólido se desecha y el filtrado se concentra al vacío dando un producto semisólido marrón (2,3 g). Este material se purifica sobre un aparato CombiFlash® Companion sobre una columna de gel de sílice 40 g eluida con un gradiente de EtOAc/hexanos. Despues de la evaporación del disolvente al vacío, el compuesto **37c** deseado se aísla en forma de un sólido amarillo (390 mg, 8 % de rendimiento).

Etapa 3:

El compuesto **37c** se transforma en el compuesto **37d** utilizando el proceso del ejemplo **36d**.

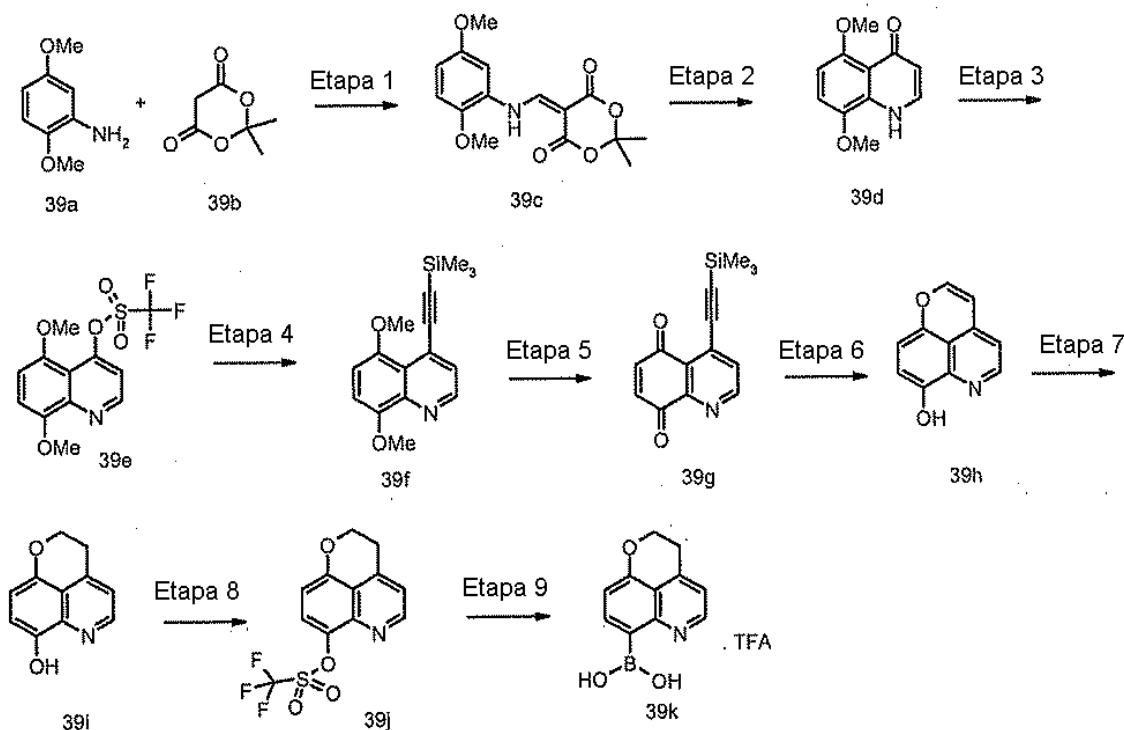
Ejemplo 38: Síntesis de fragmento boronato **38c**25 Etapa 1:

2-bromoanilina **38a** se transforma en el compuesto **38b** utilizando el proceso del ejemplo **37c**, excepto que se usa metilvinil-cetona en lugar de acroleína.

Etapa 2:

El compuesto **38b** se transforma en el compuesto **38c** utilizando el proceso del ejemplo **36d**.

30 **Ejemplo 39:** Síntesis de fragmento boronato **39k**



Referencia: Feliu, L.; Ajana, W.; Alvarez, M.; Joule, J.A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 4511.

Etapa 1:

- Se disuelve ácido de Meldrum **39b** (47,04 g, 326 mmol) en ortoformiato de trimetilo (360 ml) y se somete a refluxo durante 2 h. Luego se añade 2,5-dimetoxi-anilina **39a** (50 g, 326 mmol) y la mezcla se somete a refluxo durante 5 h extra. La mezcla de reacción se enfriá hasta T.A. y el sólido que se forma tras el enfriamiento se recoge mediante filtración. Se cristaliza adicionalmente en MeOH proporcionando el compuesto **39c** en forma de un sólido amarillo (63 g, 63 % de rendimiento).

Etapa 2:

- Se disuelve el compuesto **39c** (62,00 g, 202 mmol) en difenilíter (310 ml) y se somete a refluxo a 240 °C durante 30 min. La mezcla se enfriá después hasta T.A. y se añade n-hexano, lo que provoca que se forme un precipitado marrón. Este sólido se retira mediante filtración y se lava con n-pentano y n-hexano para separar impurezas no polares y el sólido marrón oscuro remanente (compuesto **39d**) se usa como tal en la siguiente etapa (27 g, 65 % de rendimiento).

Etapa 3:

- Una mezcla de compuesto **39d** (30,0 g, 146 mmol), DMAP (3,75 g, 30,7 mmol) y 2,6-lutidina (24,4 ml; 208 mmol) en DCM (1,4 L) se enfría hasta 0°C y se añade lentamen te Tf_2O (29,6 ml, 175 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agita a 0°C durante 2 h y a T.A. durante 1 h. Luego se diluye con DCM, se lava con H_2O y salmuera y se seca (Na_2SO_4). El disolvente se retira a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (EtOAc al 20 % / éter de petróleo). El compuesto **39e** deseado se aísla en forma de un sólido amarillo (35 g, 70 % de rendimiento).

Etapa 4:

- Una mezcla de diisopropiletilamina (46,5 ml, 267 mmol) en DMF seca (250 ml) se desgasifica con argón durante 30 min y se añade a una mezcla de compuesto **39e** (30,0 g, 89,0 mmol), trifenilfosfina (7,70 g, 29,4 mmol), precursor de tris(dibencilidenacetona)di-paladio(0)-cloroformo (9,21 g, 8,9 mmol). La mezcla resultante se agita durante 5 min a 0°C y se añade gota a gota TMS acetileno (13,4 g, 136 mmol). La temperatura se eleva hasta T.A. y la mezcla se agita durante 4 h. Se añade dietilíter y agua, la capa acuosa se retira y se lava con dietilíter. Las capas orgánicas combinadas se lavan con H_2O y salmuera. Despues de secar sobre Na_2SO_4 , el disolvente se retira a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (EtOAc al 30 % / éter de petróleo). El compuesto **39f** se aísla en forma de un sólido amarillo (18 g, 70 % de rendimiento).

Etapa 5:

Una solución de nitrato de amonio cérico (42,3 g, 77,2 mmol) en H₂O (47 ml) se añade en atmósfera de argón a una solución de compuesto **39f** (11,0 g, 38,3 mmol) en acetonitrilo (366 ml). La mezcla de reacción se desgasifica con argón durante 10 min y la mezcla se agita a T.A. durante 20 min. Luego se añade agua y la solución se extrae con DCM. Los extractos orgánicos se reúnen, se lavan con H₂O, salmuera y se secan (Na₂SO₄). El disolvente se retira a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (EtOAc al 40 % / éter de petróleo). El compuesto **39g** deseado se aísla en forma de un sólido amarillo (5,0 g, 52 % de rendimiento).

Etapa 6:

El compuesto **39g** (1,80 g, 7,1 mmol) se recoge en ácido acético destilado (72 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añade cloruro de amonio (7,55 g, 141 mmol) y la reacción se somete a refljo durante 45 min. La mezcla de reacción se enfriá hasta T.A., se añade H₂O y la solución se lava con EtOAc. La capa acuosa se neutraliza con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con H₂O, salmuera y se secan (Na₂SO₄). El disolvente se elimina a presión reducida proporcionando el compuesto **39h** en forma de un sólido marrón (250 mg, 20 % de rendimiento).

Etapa 7:

El compuesto **39h** (230 mg, 1,24 mmol) se disuelve en EtOH absoluto (11 ml) y se añade paladio al 10 % sobre carbono (46 mg) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agita durante 15 h bajo una atmósfera de hidrógeno. La reacción se desgasifica con nitrógeno, se filtra a través de Celite®, y el lecho de Celite® se lava con una mezcla de EtOH-CHCl₃. El disolvente se retira a presión reducida dando el compuesto **39i** en forma de un sólido pegajoso marrón (200 mg, 86 % de rendimiento).

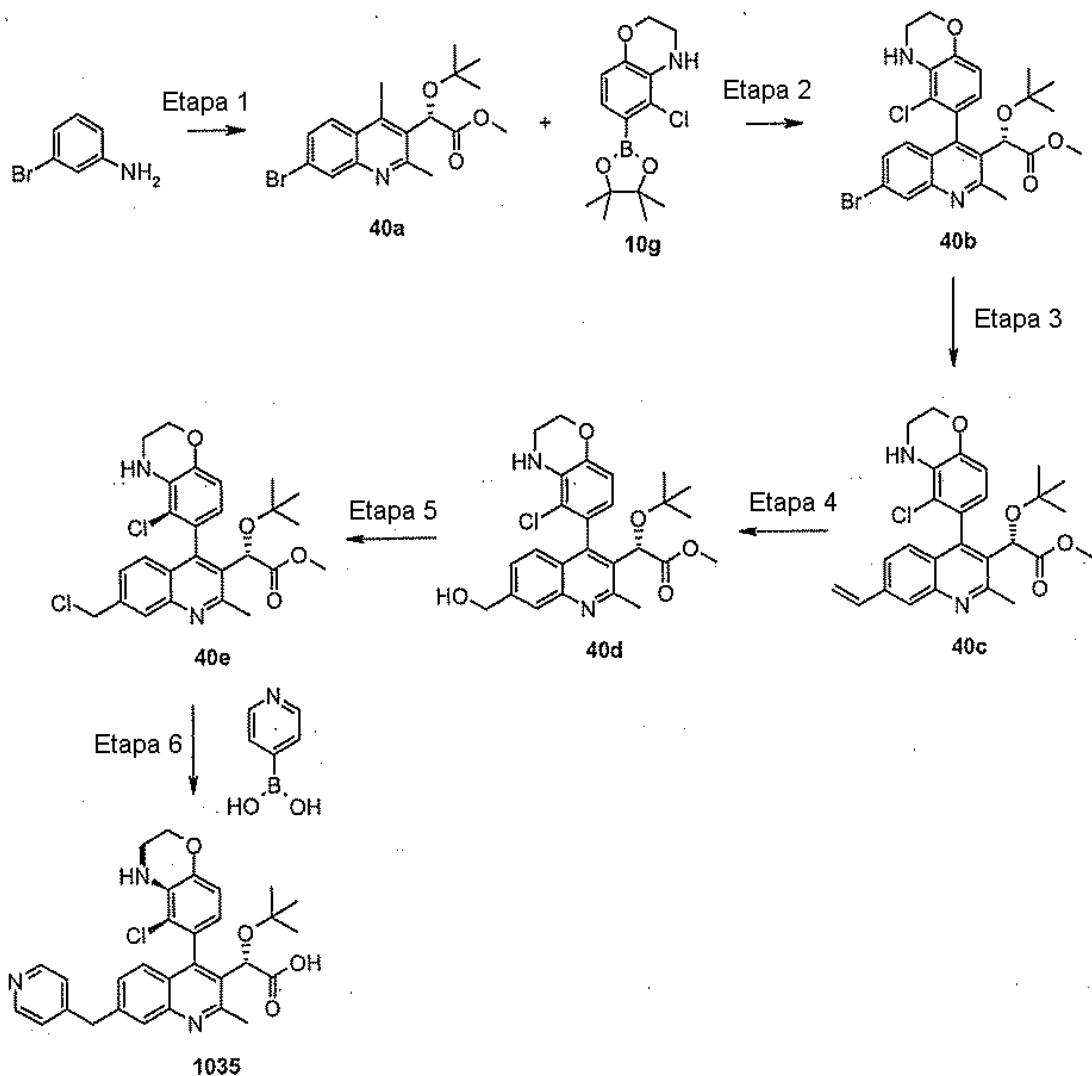
Etapa 8:

El compuesto **39i** (600 mg, 3,21 mmol) se recoge en DCM seco (30 ml) en atmósfera de nitrógeno. La solución se enfriá hasta 0°C y se añade gota a gota trietilamina (0,89 ml, 6,42 mmol), seguido de Tf₂O (0,65 ml, 3,87 mmol). La temperatura se eleva hasta T.A. y la mezcla de reacción se agita durante 2 h. La mezcla se diluye con DCM y se lava con H₂O, salmuera y se seca (Na₂SO₄). El disolvente se retira a presión reducida proporcionando un residuo, el cual se purifica mediante cromatografía de resolución rápida (EtOAc al 10 % / hexano). El compuesto **39j** se aísla en forma de un sólido marrón (630 mg, 61 % de rendimiento).

Etapa 9:

En un recipiente de microondas de vidrio de 5 ml seco (secado en estufa durante 30 min) que contiene una varilla de agitación magnética, se añaden los compuestos **39j** (250 mg, 0,078 mmol), bis(pinacolato)diborano (250 mg, 0,098 mmol), acetato de potasio anhidro (150 mg, 1,51 mmol), Pd(PCy₃)₂ (62,0 mg, 0,091 mmol) y 1,4-dioxano anhidro, desoxigenado (borboteo con argón durante 30 min) (4 ml). El vial se cierra herméticamente con un tapón séptico y el recipiente se purga con argón. La mezcla se agita a 95°C (temperatura del baño de aceite) en atmósfera de argón durante 16 h. La mezcla de reacción se concentra luego al vacío, el residuo marrón oleoso se disuelve en AcOH glacial (7 ml) y se filtra a través de un filtro de membrana de 45 µm. La solución marrón oscura se divide en porciones de 5x1,5 ml y se inyecta en un aparato automático de HPCL-EM de fase inversa preparativa (gradiente de CH₃CN/H₂O que contiene TFA al 0,06 %, ODS-AQ, columna C-18, 50 x 19 mm, tamaño de partículas de 5 µm). Las fracciones recogidas se liofilizan dando el compuesto **39k** deseado en forma de un sólido amorfo amarillo (115 mg, 45 % de rendimiento para la sal de TFA).

40 **Ejemplo 40:** Síntesis del compuesto **1035**

Etapa 1:

La 7-bromo-4-yodoquinolina **40a** se sintetiza a partir de 3-bromoanilina usando los mismos protocolos que los descritos para la preparación del fragmento de yodoquinolina **1i** en el Ejemplo 1.

5 Etapa 2:

La 7-bromo-4-yodoquinolina **40a** (2,9 g, 5,9 mmol) se combina con boronato **10g** (2 g, 6,8 mmol), carbonato de potasio (2,4 g, 17,6 mmol) y Pd[PPh₃]₄ (680 mg, 0,59 mmol) en DMF (24 ml). La solución se desgasifica (Ar) y luego se calienta a 105°C durante 5 h. La solución enfriada se diluye con EtOAc (200 ml) y se lava con salmuera (3 veces). La fase orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica mediante CombiFlash® Companion proporcionando el compuesto **40b** en forma de una mezcla de atropoisómeros (670 mg, 21 % de rendimiento).

Etapa 3:

A una solución de bromuro **40b** (670 mg, 1,26 mmol) en THF (30 ml) se añade viniltributilestaño (0,42 ml, 1,38 mmol). Despues de la desgasificación borboteando Ar durante 10 min con tratamiento con ultrasonidos, se añade PdCl₂[PPh₃]₂ (0) (88 mg, 0,125 mmol), seguido de desgasificación durante otros 5 min. La mezcla de reacción se agita a 75°C durante 20 h antes de concentrar hasta sequedad. El residuo se purifica mediante CombiFlash® Companion proporcionando el compuesto **40c** (400 mg, 66 % de rendimiento), el cual se usa en la siguiente etapa.

Etapa 4:

A una solución de compuesto **40c** (339 mg, 0,7 mmol) en THF (8 ml) y agua (4 ml) a T.A. se añade OsO₄ (177 µl,

solución al 2,5 % en t-butanol, 0,014 mmol), seguido de NMO (93 mg, 0,8 mmol). La reacción se agita durante 16 h, pero no se ha completado. Se añaden de nuevo las mismas cantidades de OsO₄ y NMO y la agitación continúa durante 1 h adicional. Se añade peryodato de sodio (196 mg, 0,92 mmol) para generar el aldehído intermedio. La mezcla de reacción se vierte en una solución saturada de Na₂S₂O₃ acuoso y se añade agua (50 ml) antes de extraerla con DCM (3 veces). El disolvente se filtra utilizando un filtro de separación de fases y se concentra. El residuo se disuelve en MeOH (10 ml) y se trata con NaBH₄ (80 mg, 2,1 mmol) a T.A. durante 1 h dando el alcohol bruto. Se añade una solución saturada de NH₄Cl, seguido de agua (50 ml) y la mezcla se extrae luego con DCM (3 veces). Las fases se retiran utilizando un filtro separador de fases y la fase orgánica se concentra. El residuo se purifica utilizando el CombiFlash® Companion proporcionando el alcohol **40d** (171 mg, 50 % de rendimiento).

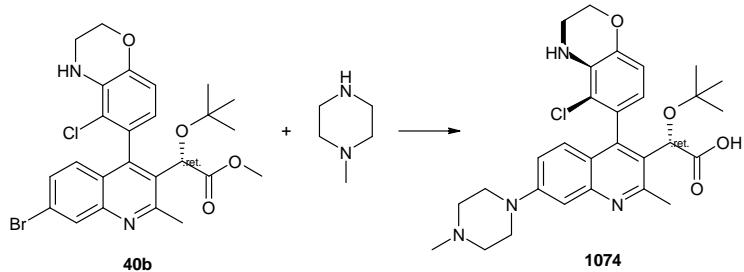
10 **Etapa 5:**

A una solución de alcohol **40d** (171 mg, 0,35 mmol) en DCM anhidro (5 ml) a T.A. se añade DMF anhidra (1 gota), seguido de cloruro de tionilo (51,5 µl, 0,7 mmol). La solución resultante se agita durante 1 h, antes de diluirla con DCM (5 ml) y luego se lava con una solución saturada de NaHCO₃ (5 ml). Despues de agitar durante 1 min, la mezcla se hace pasar a través de un filtro separador de fases y se concentra proporcionando cloruro **40e** (160 mg, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido, el cual se usa como tal en la siguiente etapa.

15 **Etapa 6:**

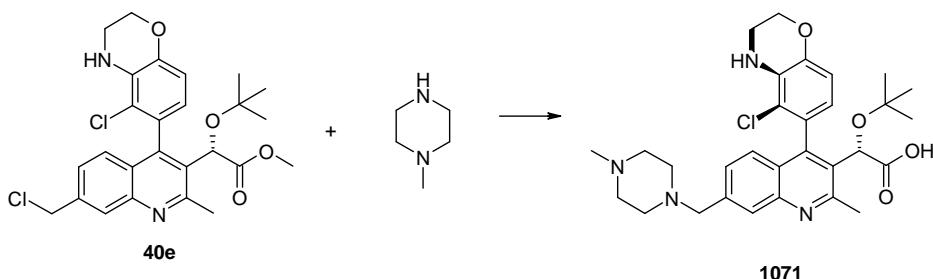
En un vial adecuado para microondas se disuelve lo siguiente en DMF anhidra (2 ml): cloruro de bencilo **40e** (40 mg, 0,08 mmol), ácido 4-piridilborónico (24 mg, 0,2 mmol), K₃PO₄ (51 mg, 0,24 mmol), Pd(OAc)₂ (4 mg, 0,018 mmol) y trifenilfosfina (8,5 mg, 0,032 mmol). El vial se cierra y se desgasifica borboteando Ar con tratamiento con ultrasonidos 20 durante 5 min, antes de calentarlo a 120°C durante 20 min en un microondas. La mezcla bruta se diluye con EtOAc (200 ml) y se lava con salmuera (3 veces). Las fases se filtran a través de un filtro separador de fases y se concentran hasta sequedad. El residuo se purifica mediante CombiFlash® Companion proporcionando la mezcla de ésteres metílicos atropoisoméricos (33 mg, 76 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo pálido. Una solución de esta mezcla (33 mg) en THF (2 ml) y MeOH (1 ml) y NaOH 5N (72 µl, 0,36 mmol) se agita a 45°C durante 3 h. Se añade ácido acético 25 hasta que la solución se vuelve ácida y luego se concentra la mezcla resultante. La purificación final para separar los atropoisómeros (diastereoisómeros) se efectúa mediante HPLC preparativa proporcionando, después de la liofilización, el compuesto **1035** (1,25 mg, 4 % de rendimiento) en forma de un sólido amorf.

Resulta obvio para los expertos en la técnica que los intermedios **40a**, **40b** y **40e** se pueden usar para preparar una diversidad de otros compuestos. El intermedio **40a** se puede acoplar a cualquiera de los fragmentos de boronato 30 descritos en el presente documento en los Ejemplos 4-39 a través de una reacción de acoplamiento de Suzuki dando intermedios análogos a **40b** con diferentes sustituyentes R⁴. Despues, los intermedios **40b** y **40e** se pueden modificar adicionalmente de una diversidad de maneras que resultaran evidentes para los expertos en la técnica, incluidas las aminas directamente fijadas y derivados de aminas de tipo bencílico a través de acoplamiento tipo Buchwald o 35 alquilación directa, respectivamente, con la correspondiente amina; los detalles de la síntesis de dos compuestos, **1074** (Ejemplo 41) y **1071** (Ejemplo 42) se describen más adelante.

Ejemplo 41: Síntesis del compuesto 1074

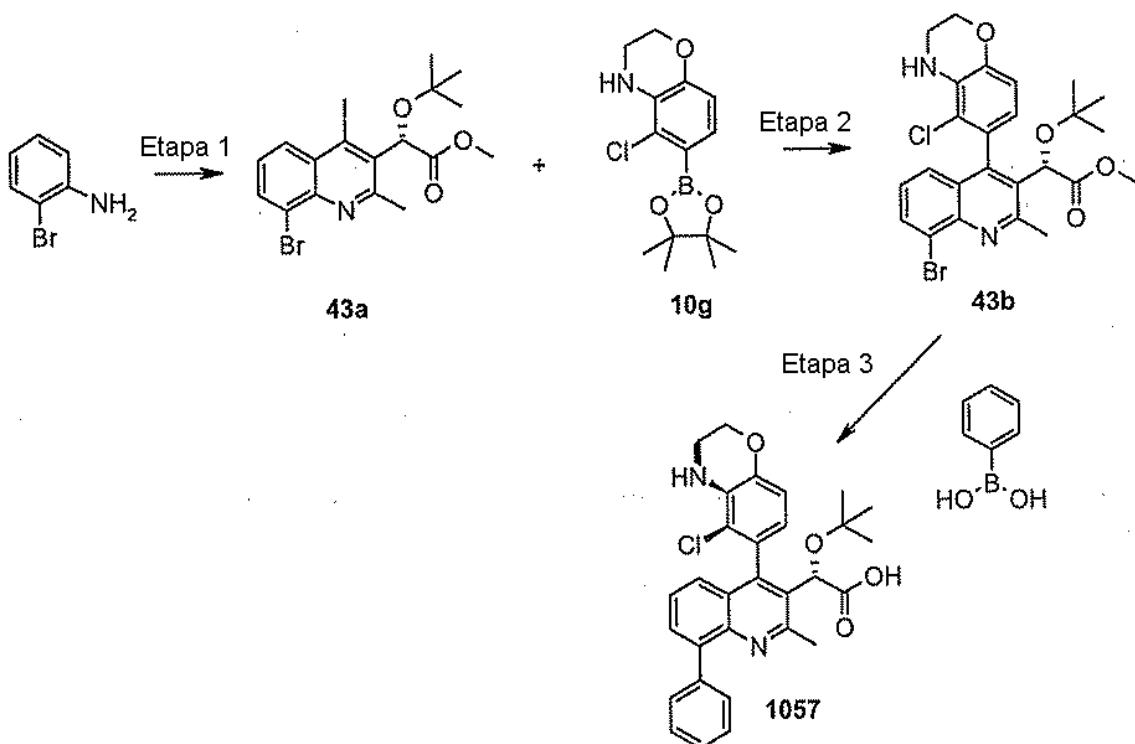
En un vial adecuado para reacciones en microondas se añade bromuro **40b** (15 mg, 0,028 mmol), bromuro de acetiltrimetilamonio (2,1 mg, 0,006 mmol), Pd[(tBu)₃P]₂ (2,6 mg, 0,003 mmol), 1-metilpiperazina (4 µl, 0,037 mmol) y una 40 solución de carbonato de sodio 2 M (21 µl, 0,042 mmol). Los reactivos se disuelven en tolueno (1,0 ml) antes de cerrarlos y luego se someten directamente a las siguientes condiciones del microondas: 20 min a 145°C. La mezcla se concentra hasta sequedad y se purifica mediante CombiFlash® Companion proporcionando los ésteres metílicos de la mezcla atropoisomérica (8 mg, 52 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo pálido. Esta mezcla se disuelve en THF (3 ml) y MeOH (1,5 ml) antes de ser tratada con NaOH 5N (17 µl, 0,09 mmol). La solución se calienta hasta 55°C 45 durante 16 h antes de ser acidificada con AcOH y se concentra hasta sequedad. La mezcla se purifica mediante HPLC preparativa para separar los atropoisómeros (diastereoisómeros) y proporciona, después de la liofilización, el compuesto **1074** en forma de un sólido amarillo amorfo (1 mg, 12 % de rendimiento).

Ejemplo 42: Síntesis del compuesto 1071



A una solución de cloruro **40e** (25 mg, 0,05 mmol) en DMF (3 ml) se añade KI (2,5 mg, 0,015 mmol), 1-metilpiperazina (8,8 μ l, 0,08 mmol) y trietilamina (17 μ l, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agita a T.A. durante 24 h. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc (40 ml) y se lava con salmuera (3 veces). La mezcla se filtra a través de un filtro separador de fases y se concentra hasta sequedad proporcionando la mezcla atropoisomérica de ésteres (28 mg, 100 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo pálido. La mezcla de ésteres se disuelve en THF (3 ml) y MeOH (1,5 ml) y se añade NaOH 5N (59 μ l, 0,3 mmol). La solución se calienta hasta 55°C durante 16 h antes de ser acidificada con AcOH y se concentra. Los atropoisómeros (diastereoisómeros) se separan mediante HPLC preparativa proporcionando (después de la liofilización) el compuesto **1071** en forma de un sólido naranja (8,5 mg, 30 % de rendimiento).

10 Ejemplo 43: Síntesis del compuesto **1057**



pa_1:

La 8-bromo-4-yodoquinolina **43a** se sintetiza a partir de 2-bromoanilina utilizando los mismos protocolos que los descritos para la preparación del fragmento de yodoquinolina **1i** en el Ejemplo 1.

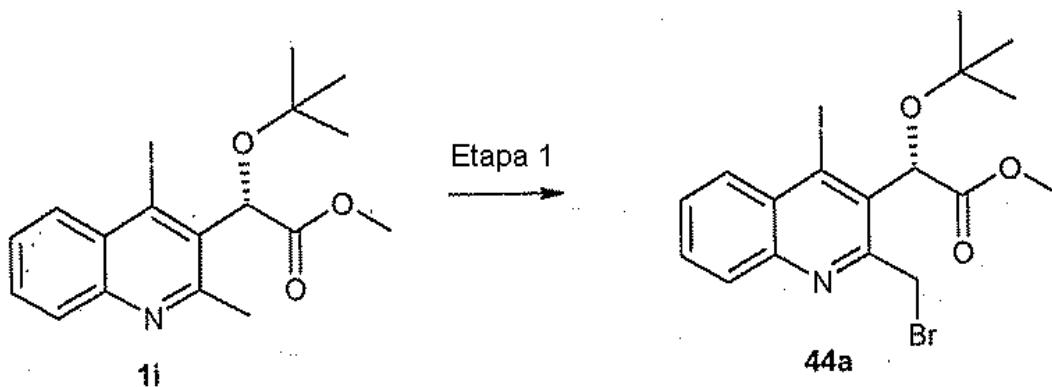
15 Etapa 2:

En un recipiente de microondas adecuado se añade quinolina **43a** (740 mg, 1,5 mmol) a éster borónico **10g** (511 mg, 1,73 mmol), Pd[PPh₃]₄ (347 mg, 0,3 mmol) y K₂CO₃ (623 mg, 4,5 mmol) en DMF (8 ml). El recipiente se cierra herméticamente y se calienta durante 25 min a 135°C. La mezcla de reacción enfriada se filtra a través de Celite® y el filtrado se diluye con EtOAc. La fase orgánica se lava con agua, salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El producto bruto se purifica mediante CombiFlash® Companion proporcionando una mezcla de ésteres **43b** (426 mg, 53 % de rendimiento, mezcla de dos atropoisómeros).

Etapa 3:

Una mezcla de bromuro **43b** (60 mg, 0,011 mmol), ácido fenilborónico (19,2 mg, 0,016 mmol), Pd[PPh₃]₄ (26 mg, 0,02 mmol) y K₂CO₃ (47 mg, 0,034 mmol) en DMF (1,5 ml) y agua (0,2 ml) se calienta hasta 125°C durante 13 min en un microondas. La mezcla de reacción enfriada se filtra a través de Celite® y el filtrado se diluye con EtOAc. La fase orgánica se lava con agua, salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El producto bruto se purifica mediante CombiFlash® Companion dando una mezcla de productos brutos (32,8 mg, 55 % de rendimiento). Esta mezcla se disuelve en THF/MeOH (3 ml/1,5 ml) y se trata con NaOH 1,0 N (1 ml, 1,0 mmol). Se agita la mezcla de reacción a 60°C antes de acidificarla hasta pH 4 con HCl 1,0 N. La mezcla se extrae luego con DCM, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa proporcionando, después de la liofilización, el compuesto **1057** en forma de un sólido naranja (9,9 mg, 31 % de rendimiento).

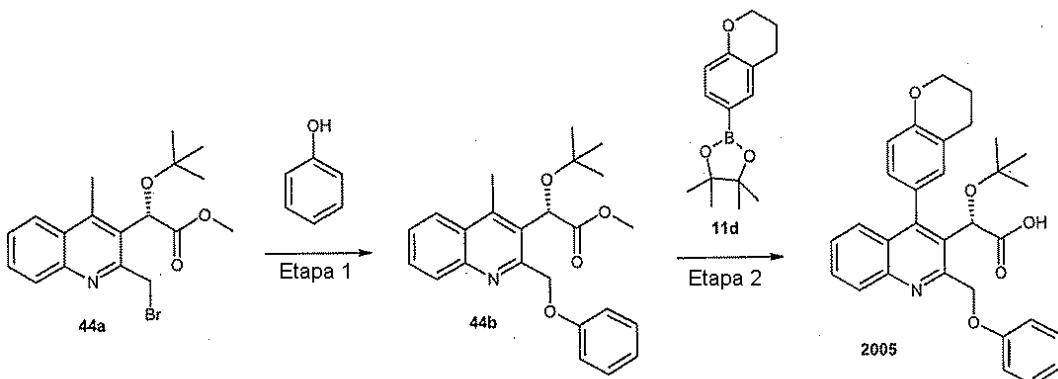
10 **Ejemplo 44:** Síntesis de análogos C-2 sustituidos



pa 1:

La 4-yodoquinolina **1i** (3 g, 7,2 mmol) se disuelve en CCl₄ (30 ml), la cual se trata subsiguientemente con NBS recristalizado (1,4 g, 7,9 mmol), seguido de peróxido de benzoílo (72 mg, 0,3 mmol). La solución se calienta hasta 75°C durante 24 h. El disolvente se retira y el producto bruto se recoge en EtOAc (250 ml), se lava con salmuera, antes de secarlo (Na₂SO₄), se filtra y se concentra proporcionando el producto bruto en forma de una goma ámbar. Este material se purifica mediante CombiFlash® Companion proporcionando el bromuro **44a** (2,5 g, 70 % de rendimiento).

Resulta claro para una persona experta en la técnica que se pueden preparar diversos análogos a partir del compuesto **44a** utilizando una diversidad de alcóxidos de metales apropiados (en el caso de alcoholos) o aniones apropiados para nucleófilos a base de nitrógeno; como ejemplo se muestra más adelante la síntesis del compuesto **2005**.



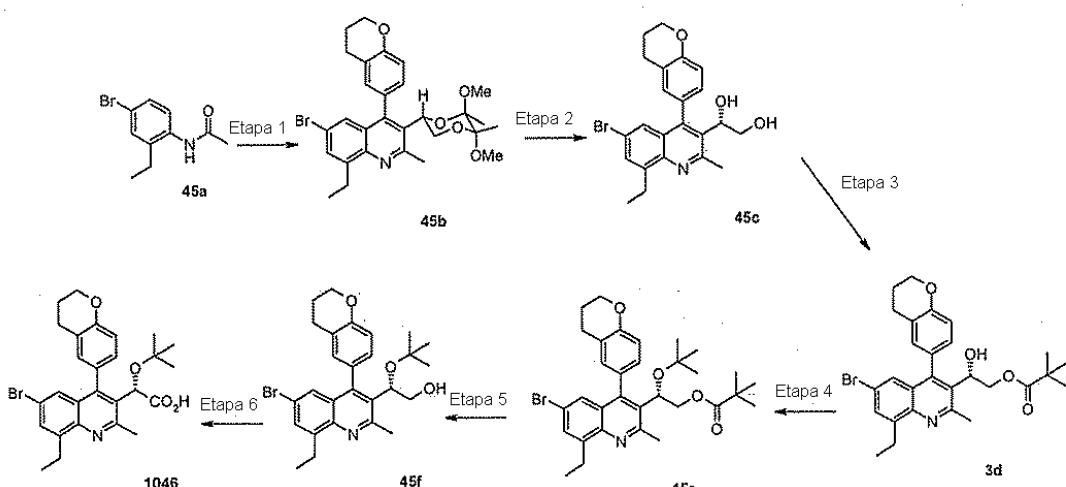
Etapa 1:

Se disuelve fenol (19 mg, 0,20 mmol) en DMF (1,0 ml) antes de ser tratado con K₂CO₃ (15 mg, 0,10 mmol). Se deja que se preforme la sal de potasio a lo largo de un periodo de 1 h antes de añadir una solución del bromuro **44a** (50 mg, 0,10 mmol). Se deja que se forme el ariléter durante una noche a T.A. La mezcla se recoge en EtOAc (15 ml) y se lava con salmuera, antes de secar (Na₂SO₄), filtrar y concentrar. El producto bruto se purifica mediante CombiFlash® Companion dando el aril-éter **44b** en forma de una goma incolora (36 mg, 70 % de rendimiento).

Etapa 2:

En un recipiente microondas se añade éter **44b** (36 mg, 0,07 mmol), el éster borónico **11d** (24 mg, 0,09 mmol), K₂CO₃ (29 mg, 0,21 mmol) y el catalizador Pd(PPh₃)₄ (8,3 mg, 0,01 mmol), todos disueltos en DMF/H₂O (1 ml/0,1 ml). El recipiente se cierra y se somete a las condiciones del microondas a 110°C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y subsiguientemente se lava con agua. La fase orgánica se lava adicionalmente con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. El material se purifica mediante CombiFlash® Companion proporcionando el éster metílico del producto deseado (23 mg, 63 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. Este material se disuelve en THF (1 ml) y MeOH (0,6 ml) y se añade NaOH (1 N, 0,33 mmol). La mezcla se agita a 50°C durante 16 h. La mezcla se concentra al vacío antes de ser purificada mediante HPLC preparativa de fase inversa, proporcionando, 10 después de la liofilización, el compuesto **2005** en forma de un sólido amarillo (13,5 mg, 60 % de rendimiento).

Resulta obvio para los expertos en la técnica que el intermedio **44a** se puede usar con otros nucleófilos para desplazar el bromuro primario (como en la preparación de **44b** a partir de **44a**), seguido del acoplamiento de Suzuki con cualquier fragmento boronato descrito en la presente solicitud para producir una diversidad de otros compuestos (por ejemplo, la producción del compuesto **2005** a partir de **44b**).

15 **Ejemplo 45:** Síntesis del compuesto **1046**Etapa 1:

Se añade anhídrido trílico (190 µl, 1,13 mmol) usando una jeringa a lo largo de 1 min a una mezcla agitada de amida **45a** (250 mg, 1,0 mmol) y 2-cloropiridina (130 µl, 1,4 mmol) en DCM (2 ml) a -78 °C. Al cabo de 5 min, el matraz de reacción se coloca en un baño de hielo-agua y se calienta hasta 0 °C. Se añade alquino **2c** (232 mg, 0,70 mmol) en DCM (1 ml) usando una jeringa. La solución resultante se deja calentar hasta T.A. Despues de agitar durante 30 min, se añade Et₃N (1 ml) y la mezcla se reparte entre DCM (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se lava con salmuera (50 ml), se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El residuo se purifica luego mediante CombiFlash® Companion dando quinolina **45b** (380 mg, 97 % de rendimiento).

Etapa 2:

Se disuelve quinolina **45b** (380 mg, 0,68 mmol) en TFA/agua (10:1, 10,5 ml) y la reacción se agita a T.A. Al cabo de 30 min, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida, se diluye con NaHCO₃ saturado (5 ml) y se extrae con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran dando diol **45c** (299 mg, >99 % de rendimiento).

Etapa 3:

Se añade cloruro de trimetilacetilo (100 µl, 0,81 mmol) a una solución 0 °C de diol **45c** (299 mg, 0,68 mmol) y Et₃N (280 µl, 2,0 mmol) en DCM (3,8 ml). Se deja que la reacción alcance la T.A. y se agita durante una noche. La reacción se inactiva con agua (10 ml) y se lava con EtOAc (10 ml). La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. La mezcla se purifica luego mediante CombiFlash® Companion dando éster **45d** (85 mg, 24 % de rendimiento).

Etapa 4:

Se añade una gota de ácido perclórico al 70 % a una solución agitada de alcohol **45d** (85 mg, 0,161 mmol) disuelta en acetato de terc-butilo (1,8 ml) a T.A. y la mezcla se agita durante una noche. La reacción se inactiva mediante la adición de NaHCO₃ saturado (5 ml) y la mezcla se extrae con EtOAc (5 ml). La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora. El residuo se purifica mediante CombiFlash® Companion dando terc.-butil-éter **45e** (40 mg, 43 % de rendimiento).

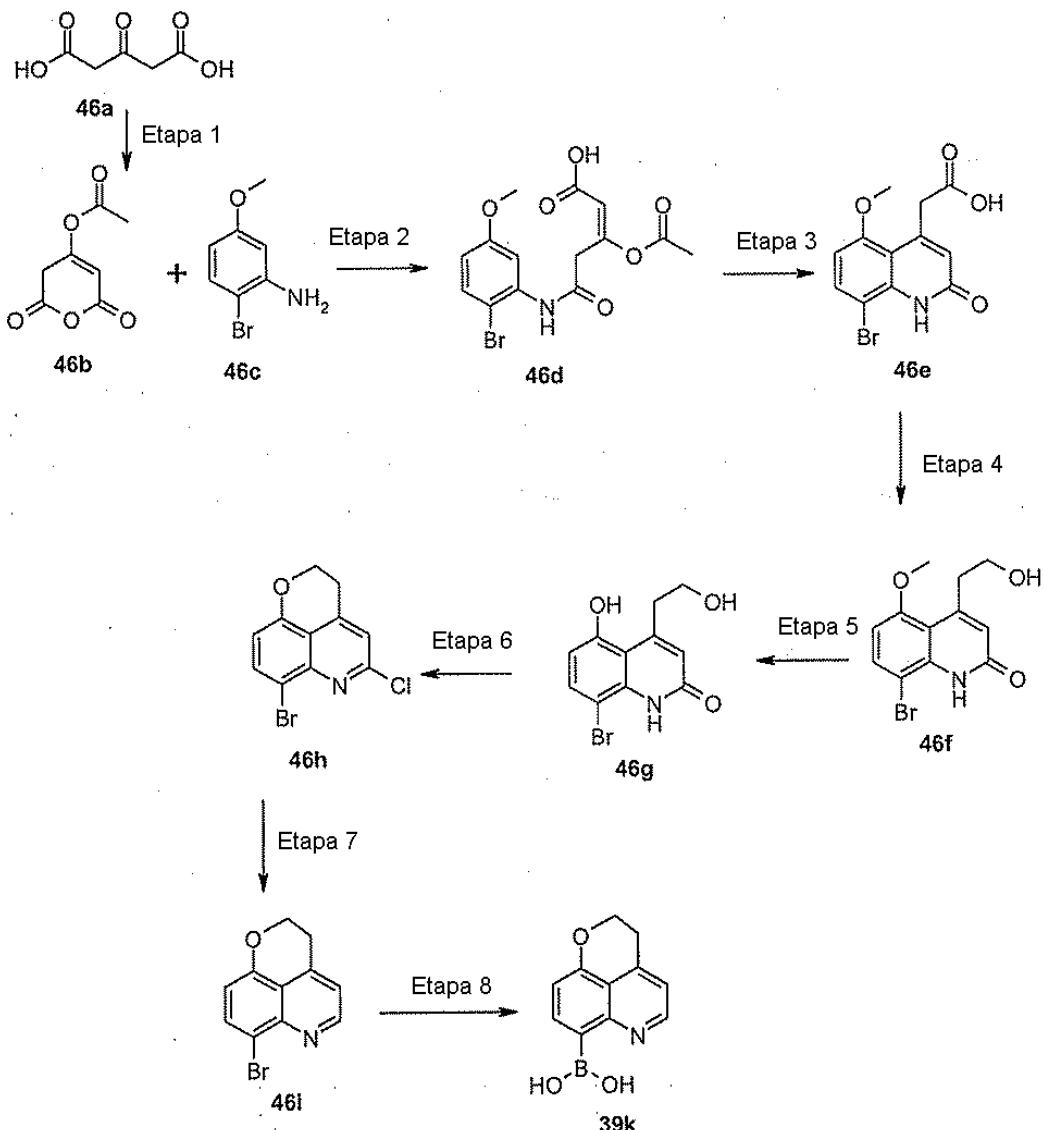
Etapa 5:

Se añade LiBH₄ en THF (2 M, 69 µl, 0,14 mmol) a una solución de éster **45e** (40 mg, 0,069 mmol) disuelto en THF (1 ml) y la mezcla de reacción se agita durante una noche a T.A. El reactivo en exceso se inactiva con HCl (tres gotas, tandas de efervescencia) y la mezcla se neutraliza con NaHCO₃ (10 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran dando alcohol bruto **45f** (27 mg, 79 % de rendimiento), el cual se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 6:

Se añade peryodinano de Dess-Martin (30 mg, 0,07 mmol) a una solución de alcohol **45f** (27 mg, 0,54 mmol) disuelta en DCM (0,4 ml). Al cabo de 2 h, la mezcla de reacción se aplica luego a una capa de SiO₂ (1,5 x 1 cm) y el producto se eluye con 1:1 hexanos/ EtOAc (20 ml). El filtrado se evapora dando el aldehído bruto, el cual se disuelve luego en 1:1 THF/tBuOH (2 ml) y se añade 2,3-dimetil-2-buteno (1 M en THF, 0,5 ml, 0,5 mmol). Una solución separada de NaClO₂ (39 mg, 0,44 mmol) y NaH₂PO₄ (32 mg, 0,27 mmol) en agua (1 ml) se añade a la primera solución y la reacción se agita a T.A. Al cabo de 20 min, la reacción se diluye con agua (5 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa dando ácido carboxílico **1046** (6 mg, 20 % de rendimiento).

Ejemplo 46: Síntesis alternativa de fragmento boronato **39k**

**Etapa 1:**

Se añade ácido 1,3-acetonadicarboxílico **46a** (30 g, 205,3 mmol) en porciones a anhídrido acético (55 g, 587,7 mmol) y la mezcla se agita a 35°C durante 23 h. La mezcla se filtra y el filtrado se diluye con benceno (200 ml) y la solución se almacena a 5°C durante 3 h. La suspensión se filtra y el sólido se seca al vacío dando el compuesto **46b** en forma de un sólido amarillo pálido (26,9 g, 70 % de rendimiento).

Etapa 2:

A una solución agitada de anilina **46c** (7,5 g, 44 mmol) en AcOH (50 ml) se añade **46b** (8,0 g, 40 mmol) en porciones. Despues de la adición, la mezcla de reacción se calienta hasta 35°C. Al cabo de 2 h, la mezcla de reacción se enfria hasta T.A. y se vierte en hielo/agua (600 ml). El precipitado resultante se aísla mediante filtración, se aclara con agua (100 ml) y se seca al vacío dando **46d** (9,1 g, 61 % de rendimiento).

Etapa 3:

El compuesto **46d** (5,7 g, 15,4 mmol) se añade en porciones a ácido sulfúrico concentrado (20 ml) a T.A., la temperatura de la mezcla de reacción se mantiene por debajo de 30°C durante la adición. La mezcla se agita a T.A. durante 30 min y luego se vierte en hielo/agua (400 ml). El precipitado resultante se aísla mediante filtración, se aclara con agua y se seca al vacío dando **46e** (3,5 g, 72 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

Etapa 4:

La solución de borano (1,0 M en THF, 10,5 ml, 10,5 mmol) se añade gota a gota a una solución, enfriada con hielo, de quinolona **46e** (1,5 g, 4,8 mmol) en THF seco (40 ml) bajo una atmósfera de N₂. Después de la adición, se deja que la reacción se caliente hasta T.A. y se agita durante 22 h (reacción no completada mediante HPLC, 15 % de material de partida). Se añade un equivalente extra de BH₃ a 0°C y la mezcla de reacción se calienta hasta 45 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactiva cuidadosamente con NaOH 1,0 N (10 ml) y el THF se retira al vacío. La mezcla se vierte en EtOAc (100 ml) y el compuesto deseado se retira de la solución en estas condiciones. El sólido recuperado mediante filtración se seca al vacío dando el compuesto **46f** en forma de un sólido gris (1,1 g, 79 % de rendimiento).

5

Etapa 5:

A una solución de **46f** (1,1 g, 3,8 mmol) en DCM (60 ml) a -78°C se añade gota a gota una solución de BBr₃ 1,0 M (23 ml, 23 mmol). El baño de enfriamiento se retira después de 1 h y la mezcla se agita a T.A. durante 16 h (mediante HPLC, se forma ~30 % de producto **46h** ciclado). La mezcla se vierte en hielo/agua (100 ml) y el precipitado blanco que se forma se filtra y se seca al vacío dando **46g** (773 mg, 71 % de rendimiento).

10

Etapa 6:

A una solución de compuesto **46g** (773 mg, 2,27 mmol) en THF (30 ml) se añade PPh₃ (928 mg, 3,5 mmol), seguido de DIAD (0,69 ml, 3,5 mmol) (gota a gota) y la solución se agita a T.A. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío y el producto bruto se añade directamente en porciones a POCl₃ (2 ml) a T.A. La mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 45 min y luego se enfriá hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentra al vacío (para separar POCl₃) y el producto bruto se diluye con DCM. La fase orgánica se lava con NaOH 1,0 N, agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El producto bruto se purifica mediante CombiFlash® Companion (hexanos/EtOAc 9/1 a 1/1) dando **46h** en forma de un sólido amarillo pálido (445 mg, 91 % de rendimiento).

15

20

Etapa 7:

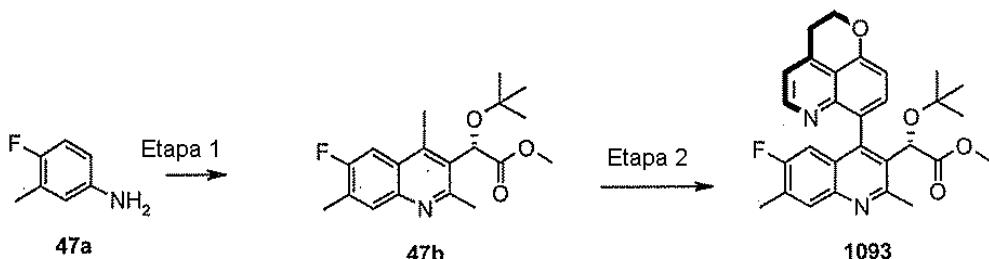
A una solución de cloroquinolina **46h** (30 mg, 0,1 mmol) en TFA (1 ml) se añade cinc (34 mg; 0,5 mmol). La mezcla de reacción se agita a T.A. durante 16 h. La mezcla se filtra, se concentra al vacío, luego se diluye con NaOH 1,0 N (5 ml) y se extrae con DCM (3 veces). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua y salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran al vacío. El producto bruto se purificó mediante CombiFlash (hexanos/EtOAc 6/4 a 4/6) dando **46i** en forma de un sólido amarillo pálido (26 mg, rendimiento cuantitativo).

25

Etapa 8:

La reacción se realiza siguiendo un proceso similar al descrito en la etapa 9 del ejemplo 39, excepto que se parte de **46i** y se usa Pd(Ph₃)₄ como catalizador, dando **39k** en forma de un sólido blanco.

30

Ejemplo 47: Síntesis del compuesto **1093**Etapa 1:

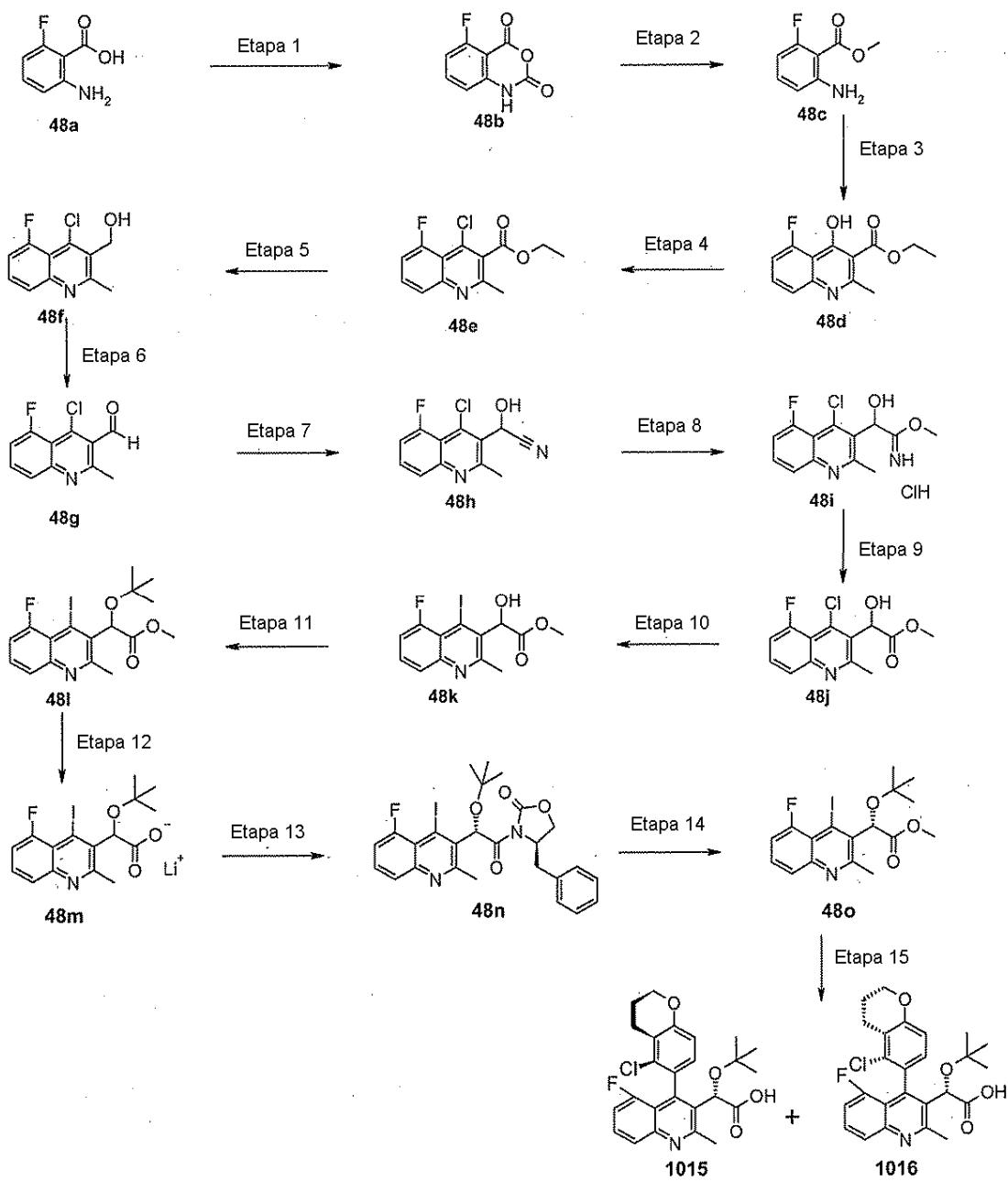
La yodoquinolina **47a** se sintetiza a partir de anilina **46a** utilizando los mismos protocolos que los descritos para la preparación del fragmento de yodoquinolina **1i** en el Ejemplo 1.

35

Etapa 2:

La reacción se lleva a cabo exactamente según se describe en la etapa 2 del Ejemplo 43 utilizando yodo **47b** y ácido bórico **39k** dando el compuesto **1093**.

Ejemplo 48: Síntesis de los compuestos **1015** y **1016**

Etapa 1:

Se añade una solución de fosgeno 1,93 M en tolueno (106,9 ml, 206,3 mmol) a una suspensión, vigorosamente agitada, de antranilato **48a** (25,6 g, 165 mmol) en tolueno (150 ml) en un frasco a presión. El recipiente de reacción se cierra herméticamente y se calienta hasta 100°C detrás de un escudo protector durante una noche. Se añade una cantidad adicional de solución de fosgeno (42,7 ml; 82,5 mmol) a la mezcla enfriada y la mezcla de reacción se calienta hasta 100°C durante 4 h adicionales y luego se deja enfriar lentamente hasta 0°C. La suspensión resultante se filtra, el sólido se lava con tolueno frío y se seca al aire durante una noche dando **48b** (28,1 g, 94 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

10 Etapa 2:

Una solución de **48b** (28,1 g, 155 mmol) y DMAP (1,89 g, 15,5 mmol) en MeOH (500 ml) se calienta a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción enfriada se concentra a presión reducida y se diluye con EtOAc (200 ml). La solución resultante se lava dos veces con tampón de fosfato pH 6,0, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra a presión reducida

dando el compuesto **48c** (26,1 g, 99 % de rendimiento).

Etapa 3:

Un solución de **48c** (26,0 g, 154 mmol), 3-etoxybut-2-enoato de etilo (25,5 g, 161 mmol) y *p*-TsOH monohidrato (75,3 mg, 0,40 mmol) en o-xileno (500 ml) se calienta (temp. del baño: 158°C) durante 15 h utilizando una trampa de Dean-Stark para separar el EtOH producido. La mezcla se enfriá hasta T.A. y se añade lentamente (25 min) a una solución, enfriada con hielo, de NaEOT al 21 % (p/p) (60,26 ml, 161,5 mmol) en EtOH. La solución parduzca resultante se calienta hasta 80°C durante 4 h. La suspensión resultante se deja enfriar hasta T.A. y se concentra a presión reducida. Al sólido residual resultante se le añade agua (400 ml) y la mezcla se lava con Et₂O (2 x 400 ml). La fase acuosa se enfriá hasta 0°C y se acidifica lentamente hasta pH 4 utilizando HCl 1 N. La suspensión resultante se filtra y el sólido recuperado se lava con HCl diluido (pH 4, 25 ml), se seca a presión reducida dando el compuesto **48d** (24,1 g, 63 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillento pálido.

Etapa 4:

Una mezcla de **48d** (24,1 g, 96,7 mmol) y POCl₃ (250 ml) se calienta a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se concentra a presión reducida. El residuo se vierte en hielo-agua (500 ml) y se agita vigorosamente. El pH se ajusta a 6,5 utilizando NaOH acuoso 5 N. La mezcla se extrae con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran a presión reducida dando el compuesto **48e** (25,2 g, 97 % de rendimiento) como un alquitrán negro. El producto bruto se usa como en la siguiente etapa.

Etapa 5:

Se añade una solución de DIBAL-H 1 M en tolueno (200 ml, 200 mmol) (45 min) a una solución enfriada (-78°C) de **48e** (25,2 g, 94,1 mmol) en DCM (300 ml). La mezcla de reacción se agita a T.A. durante 30 min y luego se vuelve a enfriar hasta -78°C. Se añade una solución acuosa de sal de Rochelle al 20 % (200 ml) y se deja que la mezcla se caliente hasta T.A. La suspensión resultante se diluye con DCM (300 ml) y las capas se separan. La capa acuosa se extrae dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran a presión reducida. El sólido resultante se seca a 50°C a presión reducida dando alcohol **48f** (15,18 g, 71 % de rendimiento) en forma de un sólido marrón.

Etapa 6:

Se añade Et₃N (18,5 ml, 133 mmol) a una solución fría de **48f** (10,0 g, 44,3 mmol) en DMSO (50 ml). Seguidamente se añade complejo de piridina'SO₃ (17,6 g, 111 mmol) a la mezcla en pequeñas porciones a lo largo de 5 min. La mezcla de reacción se agita durante 1 h y después se vierte en agua helada (400 ml) y la suspensión resultante se filtra. El sólido se disuelve en DCM (200 ml) y la solución se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a presión reducida dando aldehído **48g** (9,01 g, 91 % de rendimiento) en forma de un sólido marrón.

Etapa 7:

Se añaden sucesivamente ZnI₂ (6,42 g, 20,1 mmol) y TMSCN (10,7 ml, 80,5 mmol) a una solución, enfriada con hielo, de aldehído **48g** (9,00 g, 40,2 mmol) en DCM (300 ml). La mezcla se agita a 0°C durante 1 h y a T.A. durante 4 h. La mezcla de reacción se lava con agua, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a presión reducida dando cianohidrina **48h** (12,0 g, 93 % de rendimiento) en forma de un sólido cristalino de color canela.

Etapa 8:

Una solución saturada de cloruro de hidrógeno en MeOH (80 ml) se añade a una suspensión de **48h** (12,2 g, 37,8 mmol) en MeOH (20 ml). La mezcla de reacción se agita a T.A. durante 2 h. Se borbotea N₂ en la mezcla durante 30 min para separar HCl en exceso. La mezcla se concentra a presión reducida dando el compuesto **48i** (11,1 g, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido cristalino de color canela.

Etapa 9:

Una solución de **48i** (11,05 g, 34,6 mmol) en HCl acuoso 1 N (150 ml) se agita durante 1 h a T.A. La mezcla de reacción se diluye con agua (100 ml) y se filtra sobre celite®. El pH del filtrado acuoso se ajusta a 7,5 utilizando NaOH acuoso 5 N. La solución se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran a presión reducida dando éster metílico **48j** (10,2 g, 104 % rendimiento) en forma de un sólido de color canela.

Etapa 10:

Cloroquinolina **48j** (10,2 g, 36,0 mmol) se disuelve en una solución de HCl 4 N en 1,4-dioxano (100 ml). La solución se concentró a presión reducida. Una mezcla de la sal de HCl resultante y (27,0 g, 180 mmol) en MeCN (250 ml) se calienta a reflujo durante 1h. La mezcla de reacción enfriada se diluye con EtOAc (300 ml) y la mezcla se lava con

solución acuosa de NaHCO₃ al 5 % y solución acuosa de Na₂S₂O₄ al 10 %. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y concentra a presión reducida dando yodoquinolina **48k** (11,3 g, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color canela.

Etapa 11:

- 5 Se añade HClO₄ (1,17 ml, 13,6 mmol) a una suspensión de **48k** (3,40 g, 9,06 mmol) en acetato de *t*-butilo (100 ml) y DCM (150 ml). La mezcla de reacción se agita toda la noche a T.A. y luego se diluye con EtOAc (150 ml). La solución se lava dos veces con solución acuosa de NaHCO al 5 %, se seca (MgSO₄), se filtra y concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de resolución rápida (Combi-Flash; EtOAc / hexano) dando *t*-butiléter **48l** (2,76 g, 71 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

10 Etapa 12:

- Una mezcla de éster **48l** (5,01 g, 11,6 mmol) e hidrato de LiOH (487 mg, 11,6 mmol) en THF (30 ml), MeOH (15 ml) y agua (15 ml) se calienta a refluro durante 11 h. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo se recoge sucesivamente en EtOH (2 x 150 ml) y tolueno (100 ml) y se concentra a presión reducida para separar trazas de agua. El sólido se seca a presión reducida dando la sal de litio **48m** (5,10 g, 104 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido.

15 Etapa 13:

- Se añade cloruro de pivaloílo (1,43 ml, 11,6 mmol) a una solución enfriada con hielo de **48m** (5,08 g, 11,6 mmol) en THF (100 ml). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 min y luego se enfriá -78°C (solución de anhídrido mixt a). Una solución de *n*-BuLi 2,5 M en hexano (4,87 ml, 12,2 mmol) se añade gota a gota (hasta que persista un color naranja) a una solución fría (-40°C) de (R)-(+)-4-bencil-2-oxazoli dinona (2,16 g, 12,2 mmol) y trifenilmetano (10 mg) en THF (30 ml). La mezcla resultante se enfriá hasta -78°C y rápidamente se canula a la solución de anhídrido mixta previamente preparada. La mezcla de reacción se agita a -78°C durante 30 min y luego se deja calentar hasta T.A. y se agita a esta temperatura durante 30 min. Se añade solución acuosa de KHCO₃ al 5 % (4 ml) y la mezcla se concentra a presión reducida. El residuo se diluye con EtOAc (250 ml) y la solución se lava sucesivamente con solución acuosa de KHCO₃ al 5 % y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de resolución rápida (Combi-Flash; EtOAc/hexanos) dando el diastereoisómero **48n** deseado (1,34 g, 20 % de rendimiento; tiempo de retención mayor en HPLC de fase inversa).

20 Etapa 14:

- 30 Se añaden sucesivamente DBU (416 µl, 2,78 mmol) y NaI (1,74 g, 11,6 mmol) a una solución fría (-5°C) de oxazolidinona **48n** (1,34 g, 2,32 mmol) en THF (6 ml) y MeOH (12 ml). Después de 1h, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se añade EtOAc (100 ml). La solución se lava con tampón fosfato acuoso pH 6,0 y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de resolución rápida (Combi-Flash; EtOAc/hexanos) dando éster metílico **48o** (718 mg, 72 % de rendimiento) en forma de un sólido cristalino amarillento.

35 Etapa 15:

La reacción se lleva a cabo exactamente según se describe en la etapa 2 del ejemplo **43** utilizando yodo **48o** y ácido bórico **6i** dando los compuestos **1015** y **1016**.

Ejemplo 49: Análisis de la luciferasa VIH-1 en células C8166 (EC₅₀)

- 40 Las células C8166 se derivab de una linea humana de virus T-linfotrófico de tipo 1 inmortalizada, pero no expresante de linfocitos de sangre del cordón umbilical (obtenida de J. Sullivan) y son muy permisivas a la infección por VIH-1. El plásmido pGL3 Basic LTR/TAR se prepara introduciendo la secuencia LTR HxB2 del VIH-1 desde el nucleótido -138 al +80 (Sca1-HindIII) situado cadena arriba del gen de la luciferasa en el vector pGL3 Basic (un vector de expresión de luciferasa sin promotor procedente de Promega Nº de catálogo E1751) con el gen de resistencia a blasticidina clonado en él. Las células informadoras se construyen al electroporar las células C8166 con el plásmido pGL3 Basic LTR/TAR y al seleccionar los clones positivos con blasticidina. El clon C8166-LTRluc Nº A8-F5-G7 se seleccionó mediante 3 rondas consecutivas de diluciones limitante con selección por blasticidina. Los cultivos se mantienen en medios completos (consistentes en: medio Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 + STF al 10 % + β-mercaptopetanol 10⁻⁵ M + 10 µg/ml de gentamicina) con 5 µg/ml de blasticidina, pero la selección de blasticidina se separa de las células antes de realizar el ensayo de replicación viral.

45 50 Protocolo para el análisis de la luciferasa

Preparación de los compuestos

Se preparan diluciones seriadas de los compuestos inhibidores del VIH-1 en medio completo a partir de soluciones

madre en DMSO a 10 mM. Se hicieron once diluciones seriadas a una concentración final de 2,5X a 8X en una placa (96 pocillos) de valoración con pocillos de 1 ml de profundidad. El 12º pocillo contiene medio completo sin inhibidor y sirve de control positivo. Todas las muestras contienen la misma concentración de DMSO ($\leq 0,1\%$ de DMSO). Se añade una parte alícuota de 25 μl de inhibidor a pocillos triplicados de una placa de microvaloración negra de visión clara de 96 pocillos (Corning Costar, nº de catálogo 3904) tratada de cultivo de tejidos. El volumen total por pocillo es de 200 μl de medio que contiene las células y el inhibidor. La última fila se reserva para las células C8166 LTRluc sin infectar para servir de control blanco del fondo y la primera fila es solamente medio.

5

Infección de las células

Células C8166 LTRluc se recuentan y se colocan en un volumen mínimo de RPMI 1640 completo en un frasco de cultivo de tejidos (por ejemplo: 30×10^6 células en 10 ml de medio/frasco de 25 cm^2). Las células se infestan con VIH-1 o virus con integrasa variante generada según se describe más adelante a una razón de moléculas de infección (moi de sus siglas en inglés) de 0,005. Las células se incuban durante 1,5 h a 37°C en una gradilla giratoria en una incubadora con 5 % de CO_2 y se resuspenden en RPMI completa dando una concentración final de 25.000-células/175 μL . Se añaden 175 μl de la mezcla de células a los pocillos de una placa de microtitulación de 96 pocillos que contienen 25 μl de los inhibidores a 8X. Se añaden 25.000 células C8166- LTRluc sin infectar/pocillo en 200 μl de RPMI completo a la última fila para hacer de control del fondo. Se incuban células a 37°C en una incubadora con 5 % de CO_2 durante 3 días.

10

Ensayo de la luciferasa

Se añaden 50 μL de Steady Glo (sustrato de la luciferasa, $T_{1/2} = 5$ horas, Promega Nº de catálogo E2520) a cada pocillo de la placa de 96 pocillos. La unidad de luz relativa (RLU, de sus siglas en inglés) de luciferasa se determina utilizando el luminómetro LUMIstar Galaxy (BMG LabTechnologies). Las placas se leen desde abajo durante 2 s por pocillo con una ganancia de 240.

20

El nivel de inhibición (% de inhibición) de cada pocillo que contiene inhibidor se calcula como sigue:

$$\% \cdot \text{inhibición} = \left(1 - \left[\frac{\text{RLU} \cdot \text{pocillo} - \text{RLU} \cdot \text{blanco}}{\text{RLU} \cdot \text{control} - \text{RLU} \cdot \text{blanco}} \right] \right) * 100$$

25

Los valores de % de inhibición calculados se usan para determinar la CE_{50} , la pendiente (n) y la inhibición máxima (I_{\max}) mediante el procedimiento NLIN rutinario de regresión no lineal del SAS usando la siguiente ecuación:

$$\% \cdot \text{inhibición} = \frac{I_{\max} \times [\text{inhibidor}]^n}{[\text{inhibidor}]^n + CI_{50}^n}$$

TABLAS DE COMPUESTOS

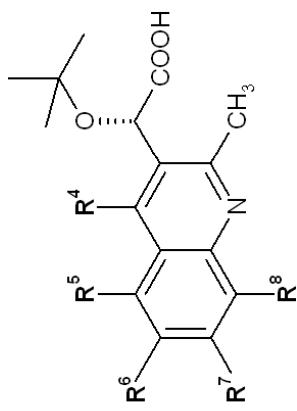
30

Los compuestos de la invención mostrados en las Tablas 1 a 4 son inhibidores de integrasa. Compuestos representativos seleccionados de las Tablas 1 a 3 que figuran más adelante tienen valores CE_{50} de no más de 20 μM cuando se someten a ensayo en el ensayo de luciferasa VIH-1 del Ejemplo 46.

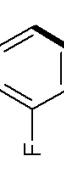
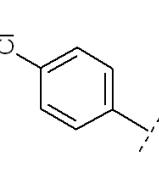
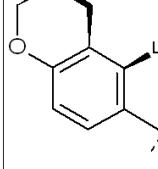
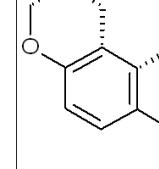
35

Los tiempos de retención (t_R) para cada compuesto se miden utilizando las condiciones de HPLC analítica estándar descritas en los Ejemplos. Como es bien conocido por un especialista en la técnica, los valores del tiempo de retención son sensibles a las condiciones de medición específicas. Por lo tanto, incluso si se usan condiciones idénticas de disolvente, caudal, gradiente lineal y similares, los valores del tiempo de retención pueden variar cuando se miden, por ejemplo, en diferentes instrumentos de HPLC. Incluso cuando se miden en el mismo instrumento, los valores pueden variar, por ejemplo, usando diferentes columnas individuales de HPLC, o cuando se miden en el mismo instrumento y con la misma columna individual, los valores pueden variar, por ejemplo, entre mediciones individuales tomadas en diferentes ocasiones.

TABLA 1

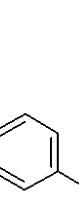
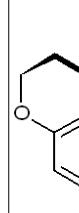
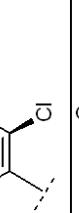
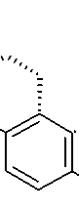
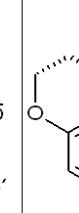
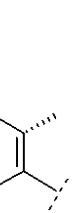


Comp.	R ⁴	R ⁵	R ^{6:}	R ⁷	R ⁸	t _R (min)	$\frac{EM}{(M+H)^+}$
1001	Cl --- C6H5	F	H	H	H	4,7	402,1 / 404,1
1002	Cl --- C6H5	H	-OCH ₃	H	H	4,6	414,1 / 416,1
1003	Cl --- C6H5	H	H	-OCH ₃	H	4,7	414,2 / 416,1
1004	Cl --- C6H5			H	H	5,1	402,1 / 404,1

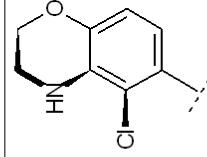
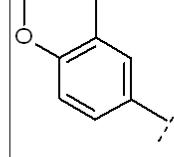
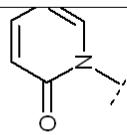
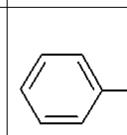
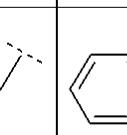
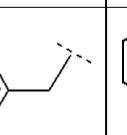
Comp.	R⁴	R⁵	R⁶:	R⁷	R⁸	t_R (min)	(continuación)	
							EM	(M+H)⁺
1005		F	H	H	H	5,7	420,1 / 422,1	
1006		H		-CH=CH ₂	H	5,4	410,1 / 412,1	
1007		F	H	H	H	4,9	442,2	
1008		F	H	H	H	5,1	442,1	

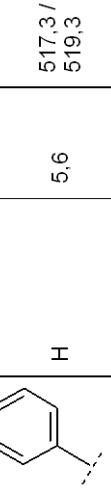
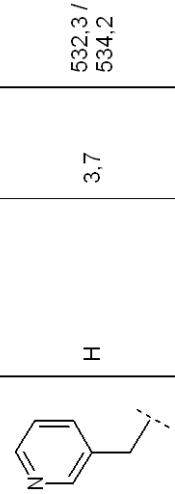
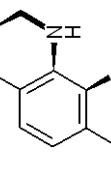
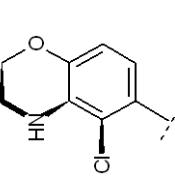
Comp.	R⁴	R⁵	R^{6:}	R⁷	R⁸	t_R (min)	E_M (M+H)⁺	(continuación)	
1009		F	H	H	H	4,9	442,1		
1010		F	H	H	H	5,2	442,1		
1011		Cl	H	-CN	H	5,4	409,2 / 411,2		
1012		Cl	H	-C(=O)H	H	4,9	412,2 / 414,2		
1013		Cl	H	-CH ₂ OH	H	4,2	414,2 / 416,2		

(continuación)

Comp.	R ⁴	R ⁵	R ^{6:}	R ⁷	R ⁸	t _R (min)	E ^M (M+H) ⁺
1014		H	-C≡CH	H	H	5,2	408,2 / 410,2
1015		F	H	H	H	5,0	458,1 / 460,1
1016		F	H	H	H	5,2	458,1 / 460,1
1017		F	H	H	H	4,9	438,2
1018		H	H	H	Br	8,8	462,1 / 464,1 / 466,1
1019		F	H	H	H	3,9	459,2 / 461,2

(continuación)

Comp.	R ⁴	R ⁵	R ^{6:}	R ⁷	R ⁸	t _R (min)	EM (M+H) ⁺
1020		F	H	H	H	4,2	459,2 / 461,2
1021		H	H		H	4,5	499,3
1022					H	5,4	531,2 / 533,2
1023					H	5,4	531,2 / 533,2
1024					H	5,4	517,3 / 519,3

Comp.	R^4	R^5	$R^6:$	R^7	R^8	t_R (min)	EM^+ $(M+H)^+$
1025		H	H		H	5,6	517,3 / 519,3
1026		H	H		H	3,7	532,3 / 534,2
1027		H	H		H	5,5	547,3 / 549,3
1028		H	H		H	5,7	547,3 / 549,3
1029		H	H		H	5,4	547,3 / 549,3

(continuación)

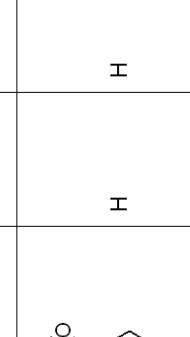
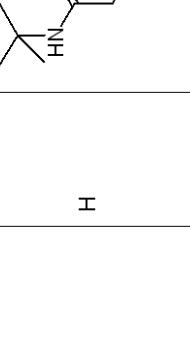
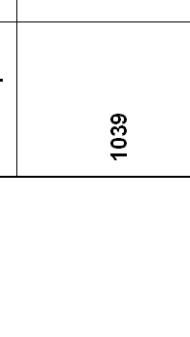
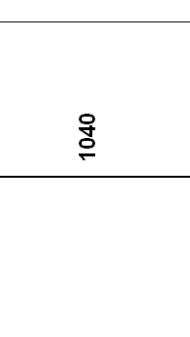
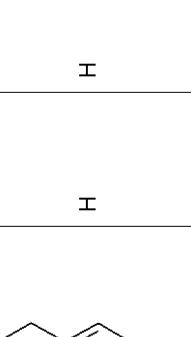
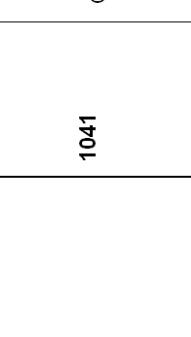
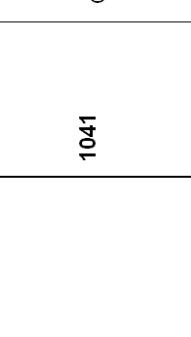
(continuación)

Comp.	R ⁴	R ⁵	R ^{6:}	R ⁷	R ⁸	t _R (min)	EM (M+H) ⁺
1030		H			H	3,7	518,3 / 520,3
1031		H			H	3,8	518,3 / 520,3
1032		H			H	3,7	518,3 / 520,3
1033		H			H	3,8	518,3 / 520,3

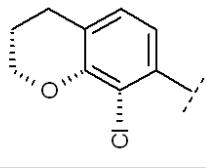
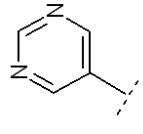
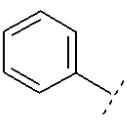
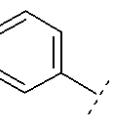
(continuación)

Comp.	R ⁴	R ⁵	R ^{6:}	R'	R ⁸	t _R (min)	EM (M+H) ⁺
1034		H	H		H	3,4	532,3/ 534,3
1035		H	H		H	3,6	532,3/ 534,3
1036					-CH ₃	5,4	498,2/ 500,2
1037					H	5,3	517,2/ 519,2
1038					H	5,5	517,2/ 519,2

(continuación)

Comp.	R ⁴	R ⁵	R ⁶ :	R ⁷	R ⁸	t _R (min)	E ^M (M+H) ⁺
1039		H	H		H	4,2	497,3
1040		H		H	H	4,5	519,3
1041		H			H	4,1	517,2/ 519,2
1042		H			H	4,2	517,2/ 519,2
1043		H			H	4,1	517,2/ 519,2

Comp.	R ⁴	R ⁵	R ^{6:}	R ⁷	R ⁸	t _R (min)	EM (M+H) ⁺
(continuación)							
1044		H	H		H	4,2	517,2 / 519,2
1045		H	H	-CH ₂ CH ₃		5,4	434,3
1046		H	Br	H	-CH ₂ CH ₃	7,1	512,2 / 514,2
1047		H	H		H	4,8	518,2 / 520,2

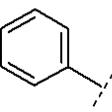
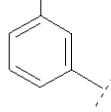
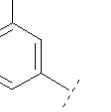
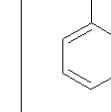
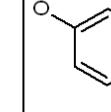
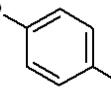
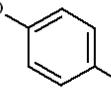
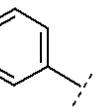
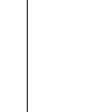
Comp.	R^4	R^5	$R^6:$	R^7	R^8	t_R (min)	E^M ($M+H$) ⁺
1048		H			H	4,8	518,2 / 520,2
1049					H	5,9	516,2 / 518,2
1050					H	6,0	516,2 / 518,2
1051					H	8,2	568,1 / 570,1 -OCF ₃

(continuación)

(continuación)

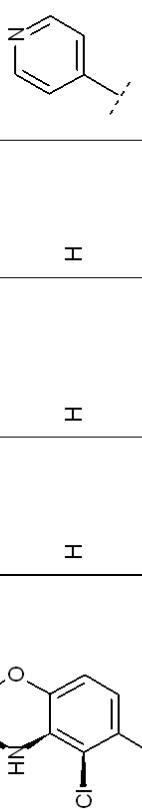
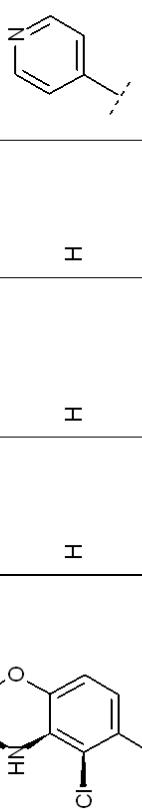
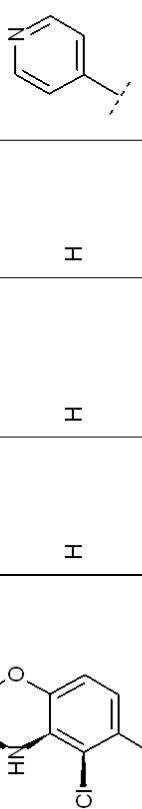
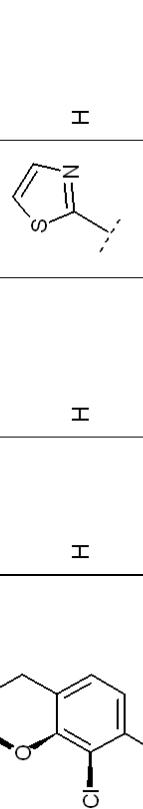
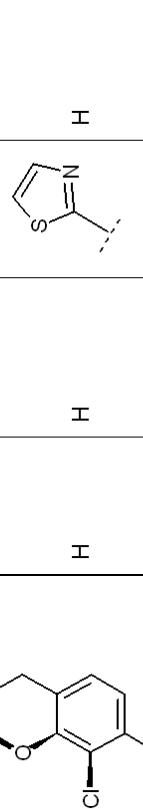
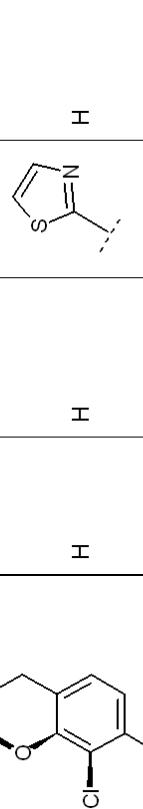
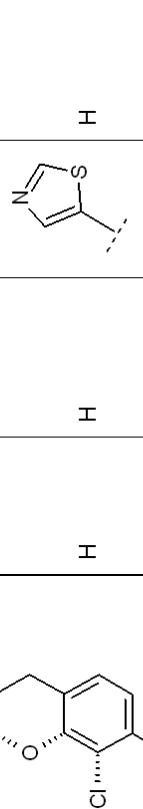
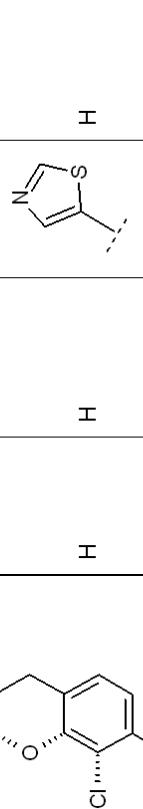
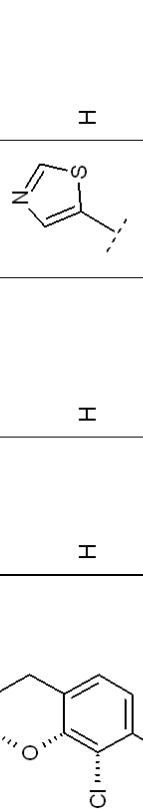
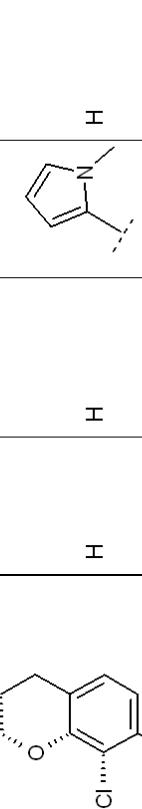
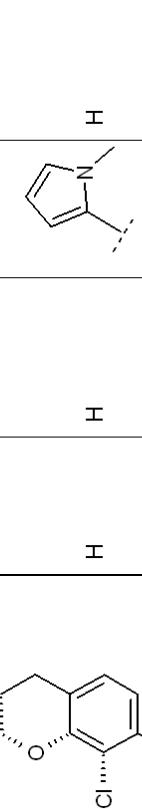
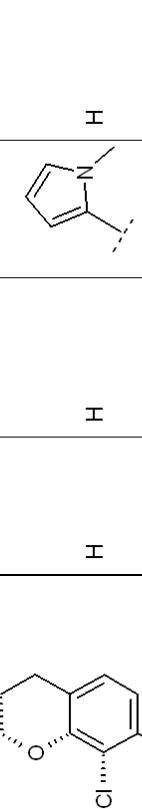
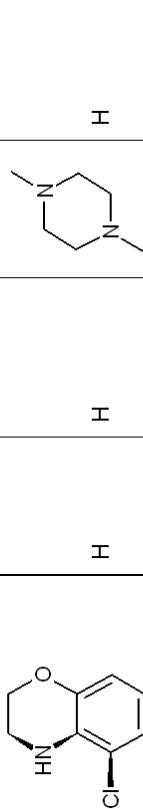
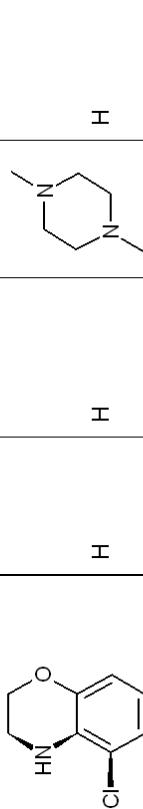
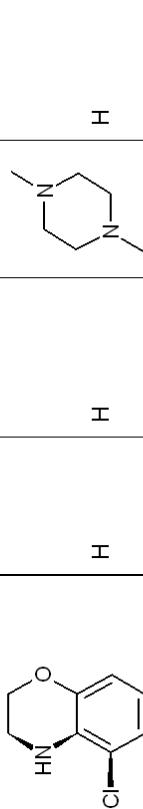
Comp.	R ⁴	R ⁵	R ^{6:}	R ⁷	R ⁸	t _R (min)	EM (M+H) ⁺
1052		H		H	-CH ₃	5,0	420,3
1053		H				5,5	523,2 / 525,2
1054		H				5,0	523,2 / 525,2
1055		H				5,5	519,2 / 521,2
1056						5,3	517,2 / 519,2

(continuación)

Comp.	R ⁴	R ⁵	R ^{6:}	R ⁷	R ⁸	t _R (min)	E_M (M+H) ⁺
1057		H	H			5,5	517,2 / 519,2
1058		H	H			5,3	547,2 / 549,2
1059		H	H			5,6	547,2 / 549,2
1060		H	H			5,3	547,2 / 549,2
1061		H	H			5,5	547,2 / 549,2

(continuación)

Comp.	R ⁴	R ⁵	R ^{6:}	R ⁷	R ⁸	t _R (min)	E ^M (M+H) ⁺
1062		H	H	H		4,3	518,2/ 520,2
1063		H	H	H		4,6	518,2/ 520,2
1064		H	H	H		5,9	531,2/ 533,2
1065		H	H	H		6,1	531,2/ 533,2
1066		H	H	H		4,3	518,2/ 520,2

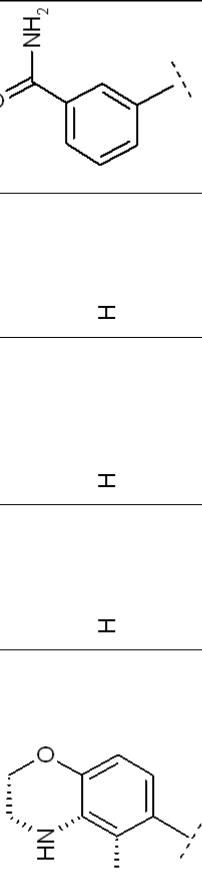
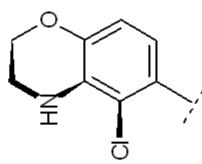
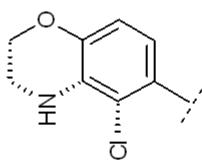
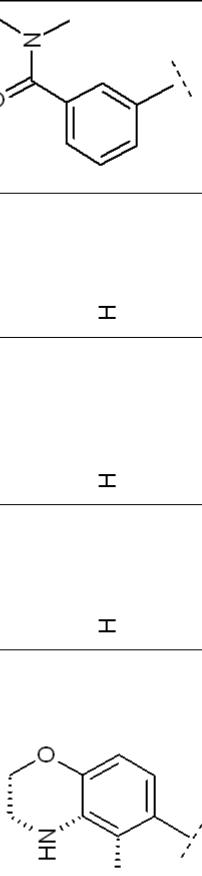
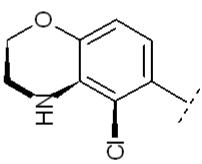
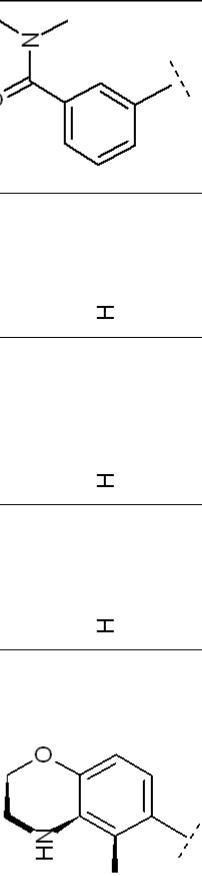
Comp.	R^4	R^5	$R^6:$	R^7	R^8	t_R (min)	E^M $(M+H)^+$
1067		H	H			4,5	518,2 / 520,2
1068		H	H			5,4	523,2 / 525,2
1069		H	H			5,1	523,2 / 525,2
1070		H	H			5,7	519,3 / 521,2
1071		H	H			3,5	553,3 / 555,3

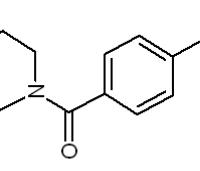
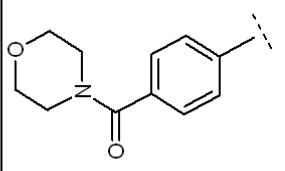
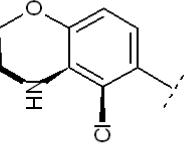
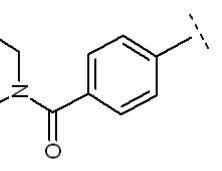
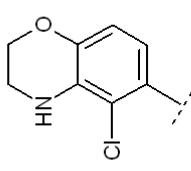
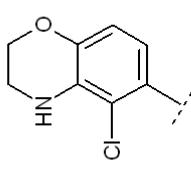
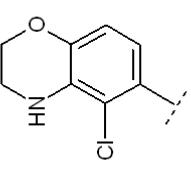
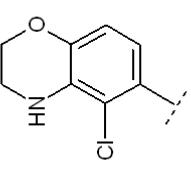
(continuación)

(continuación)

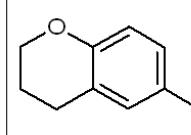
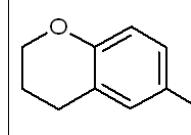
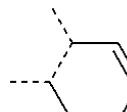
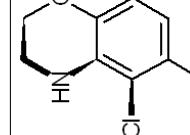
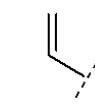
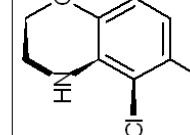
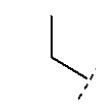
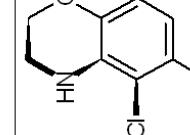
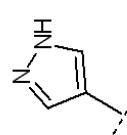
Comp.	R ⁴	R ⁵	R ^{6:}	R ⁷	R ⁸	t _R (min)	E ^M (M+H) ⁺
1072		H	H		Br	5,6	519,1/ 521,1
1073		H	H		Br	6,0	519,1/ 521,1
1074		H	H			3,5	539,3/ 541,3
1075		H	H			4,8	610,1/ 612,1
1076		H	H			5,1	610,1/ 612,1

(continuación)

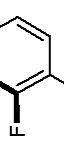
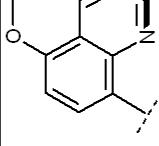
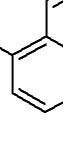
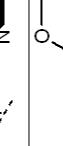
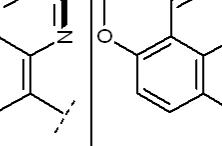
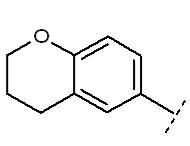
Comp.	R ⁴	R ⁵	R ⁶ :	R ⁷	R ⁸	t _R (min)	EM ⁺ (M+H) ⁺
1077		H	H	H		4,5	560,2 / 562,2
1078		H	H	H		4,7	560,2 / 562,2
1079		H	H	H		4,8	588,2 / 590,2
1080		H	H	H		5,1	588,2 / 590,2

Comp.	R ⁴	R ⁵	R ⁶ :	R ⁷	R ⁸	t _R (min)	E ^M (M+H) ⁺
(continuación)							
1081		H	H	H		4,8	630,2/ 632,2
1082				H		5,0	630,2/ 632,2
1083				H		5,3	608,2/ 610,2/ 612,2
1084				H		5,5	608,2/ 610,2/ 612,2

(continuación)

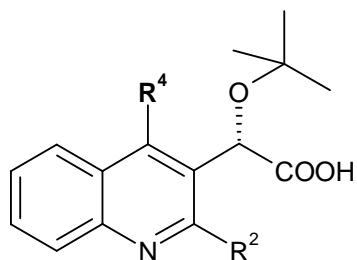
Comp.	R ⁴	R ⁵	R ^{6:}	R ⁷	R ⁸	t _R (min)	EM (M+H) ⁺
1085		H	H	H	O ⁻ CF ₃	6,3	490,2
1086		H	H	H		6,0	456,2
1087		H	H	H		5,0	467,2 / 469,2
1088		H	H	H		4,8	469,2 / 471,2
1089		H	H	H		4,6	507,2 / 509,1

(continuación)

Comp.	R ⁴	R ⁵	R ⁶ :	R ⁷	R ⁸	t _R (min)	E ^M (M+H) ⁺
1090		F	H	H	H	5,7	420,1 / 422,1
1091		F	H	H	H	3,8	461,2
1092		H	H	Me	Cl	5,0	491,2 / 493,2
1093		H	F	Me	H	2,9	475,1
1094		H		CN	H	4,3	468,0
1095		H		CN	H	5,5	431,1

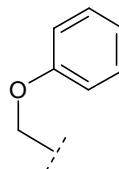
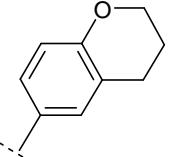
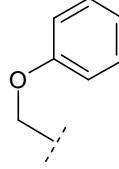
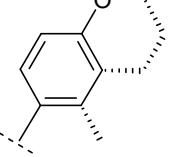
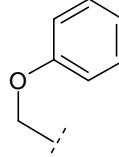
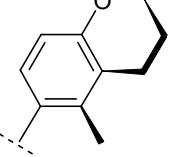
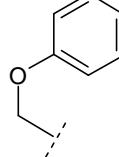
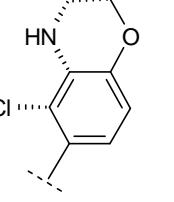
(continuacion)						
Comp.	R ⁴	R ⁵	R ^{6:}	R ⁷	R ⁸	t _R (min)
1096		H	-C(=O)-NH-tBu	H		4,3 542,1

Tabla 2

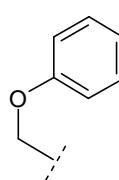
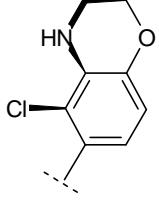
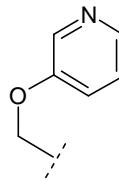
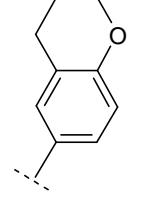
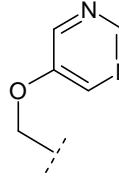
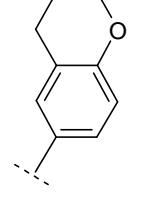


Comp.	R ²	R ⁴	t _R (min)	EM (M+H) ⁺
2001			5,1	469,3 / 471,3
2002			5,0	491,4
2003			5,0	472,4
2004			5,2	569,3

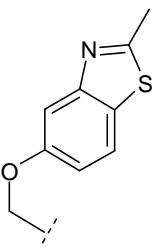
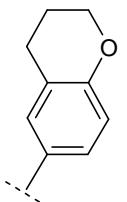
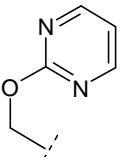
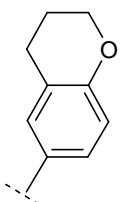
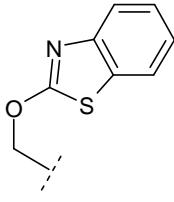
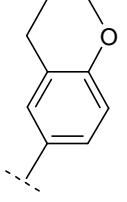
(continuación)

Comp.	R ²	R	t _R (min)	EM (M+H) ⁺
2005			6,6	498,3
2006			6,8	512,3
2007			6,8	512,3
2008			6,5	533,2 / 535,2

(continuación)

Comp.	R ²	R	t _R (min)	EM (M+H) ⁺
2009			6,7	533,2 / 535,2
2010			5,0	499,4
2011			6,0	500,3

(continuación)

Comp.	R ²	R	t _R (min)	EM (M+H) ⁺
2012			6,7	569,3
2013			5,5	500,3
2014			8,3	555,2

(continuación)

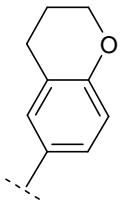
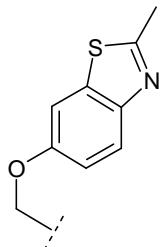
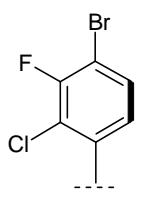
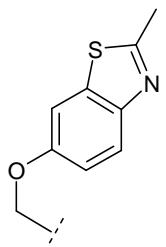
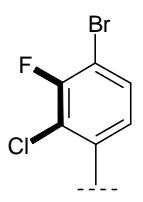
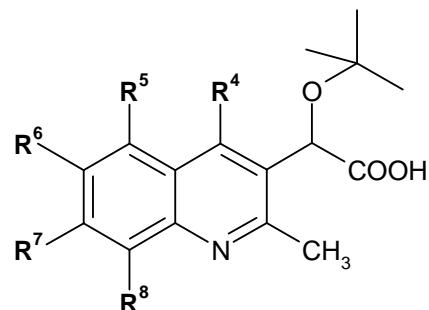
Comp.	R ²	R	t _R (min)	EM (M+H) ⁺
2015	-CH ₂ OCH ₃		4,8	436,2
2016			8,2	643,0 / 645,0 / 647,0
2017			8,1	643,0 / 645,0 / 647,0

TABLA 3



Comp.	R^4	R^5	$\text{R}^6:$	R^7	R^8	t_R (min)	EM $(\text{M}+\text{H})^+$
3001		F	H	H	H	4,7	402,0
3002		H	H	H	F	5,2	402,1
3003		-OCH ₃	H	H	H	4,5	414,2 / 416,2
3004		H	-OCH ₃	H	H	4,6	414,1 / 416,1

(continuación)

Comp.	R ⁴	R ⁵	R ⁶ :	R ⁷	R ⁸	t _R (min)	EM (M+H) ⁺
3005		H	H	-OCH ₃	H	4,6	414,1 / 416,1
3006		H	H	H	-OCH ₃	4,5	414,1 / 416,1
3007		H	H	H	-CH ₃	4,7	398,1 / 400,1
3008		H	H	-CH=CH ₂	H	4,9	410,2 / 412,2
3009		H	H		H	5,2	424,2 / 426,2
3010		F	H	H	H	5,0	424,2

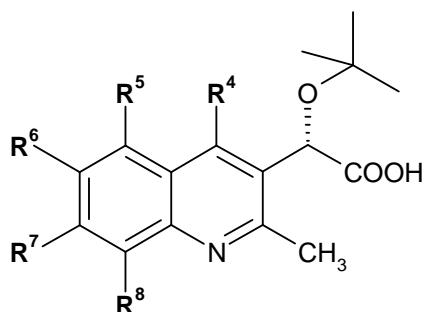
(continuación)

Comp.	R ⁴	R ⁵	R ⁶ :	R ⁷	R ⁸	t _R (min)	EM (M+H) ⁺
3011		H	H	-NO ₂	H	7,5	429,1 / 431,1
3012		H	H	-NH ₂	H	5,2	399,1 / 401,1
3013		H	H	-CH ₂ OH	H	4,9	414,1 / 416,1
3014		H	H	-C(=O)NH ₂	H	4,7	427,1 / 429,1
3015		H	H	-CN	H	6,5	409,1 / 411,1
3016		H	H	-NHC(=O)CH ₃	H	5,0	441,1 / 443,1

(continuación)

Comp.	R ⁴	R ⁵	R ⁶ :	R ⁷	R ⁸	t _R (min)	EM (M+H) ⁺
3017		-CH ₃	H	H	H	4,0	398,3
3018		-CH ₃	H	H	H	4,0	420,4
3019		H	H	H		5,3	477,2 / 479,2

TABLA 4



5

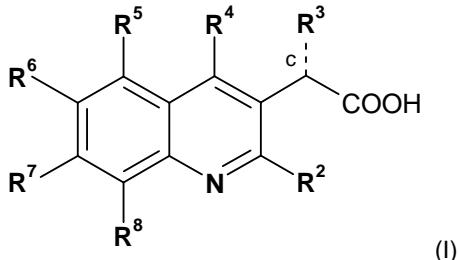
Comp.	R ⁴	R ⁵	R ⁶ :	R ⁷	R ⁸	R ²
4001		H	H	H		CH ₃

(continuación)

Comp.	R ⁴	R ⁵	R ⁶ :	R'	R ⁸	R ²
4002		H	H		H	CH ₃
4003		H	H	H	H	
4004		H	H	H		CH ₃
4005		H	H		H	CH ₃
4006		H	H	H		CH ₃
4007		H	H	H	H	

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) y un isómero, racemato, enantiómero o diastereoisómero del mismo:



en la que

5 \mathbf{R}^2 se selecciona de:

a) alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{2-6}), haloalquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), arilo, **Het**, halo, nitro o ciano;

b) $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)-O-R^{11}$, $-S-R^{11}$, $-SO-R^{11}$, $-SO_2-R^{11}$, -alquieno (C_{1-6})- R^{11} , -alquieno (C_{1-6})- $C(=O)-R^{11}$, -alquieno (C_{1-6})- $C(=O)-O-R^{11}$, -alquieno (C_{1-6})- $O-R^{11}$, -alquieno (C_{1-6})- $S-R^{11}$, -alquieno (C_{1-6})- $SO-R^{11}$ o -alquieno (C_{1-6})- SO_2-R^{11} ;

10

en las que R^{11} en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{2-6}), haloalquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), arilo y **Het**;

y

15

estando cada uno del arilo y **Het** opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de

i) halo, oxo, tioxo, alquenilo (C_{2-6}), haloalquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6})-, -OH, -Oalquilo (C_{1-6}), -Ohaloalquilo (C_{1-6}), -SH, -Salquilo (C_{1-6}), -SOalquilo (C_{1-6}), -SO₂alquilo (C_{1-6}), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHalquilo (C_{1-4}), -C(=O)-N(alquilo (C_{1-4}))₂, -C(=O)-arilo, -C(=O)-**Het**, NH₂, -NHalquilo (C_{1-6}) y -N(alquilo (C_{1-6}))₂;

20

ii) alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido con -OH, -O-haloalquilo (C_{1-6}) o -O-alquilo (C_{1-6}); y

iii) arilo o **Het**, donde cada uno de los grupos arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C_{1-6}) o COOH; y

c) $-O-R^{8a}$

25

en la que R^{8a} se selecciona de H, alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{2-6}), haloalquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), arilo y **Het**;

d) $-N(R^9)R^{10}$, $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-SO_2-N(R^9)R^{10}$, -alquieno (C_{1-6})- $N(R^9)R^{10}$, -alquieno (C_{1-6})- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$, -alquieno (C_{1-6})- $O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ o -alquieno (C_{1-6})- $SO_2-N(R^9)R^{10}$, en las que

30

R^9 en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo (C_{1-6}) y cicloalquilo (C_{3-7}); y

R^{10} en cada caso se selecciona independientemente de R^{11} , -alquieno (C_{1-6})- R^{11} , $-SO_2-R^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ y $-C(=O)N(R^9)R^{11}$; en las que R^{11} y R^9 son como se ha definido antes; o

R^2 también puede ser H, alquilo (C_{1-6}) o -O-alquilo (C_{1-6}), cuando uno de R^5 o R^8 es distinto de H o cuando uno de R^6 o R^7 es distinto de H, halo, alquilo (C_{1-6}) o haloalquilo (C_{1-6}),

35 R^5 y R^8 se seleccionan, cada uno independientemente, de:

a) halo, nitro o ciano;

b) R^{11} , $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)-O-R^{11}$, $-O-R^{11}$, $-S-R^{11}$, $-SO-R^{11}$, $-SO_2-R^{11}$, -alquieno (C_{1-6})- R^{11} , -alquieno (C_{1-6})- $C(=O)-R^{11}$, -alquieno (C_{1-6})- $C(=O)-O-R^{11}$, -alquieno (C_{1-6})- $O-R^{11}$, -alquieno (C_{1-6})- $S-R^{11}$, -alquieno (C_{1-6})- $SO-R^{11}$ o -alquieno (C_{1-6})- SO_2-R^{11} ;

en las que \mathbf{R}^{11} en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{2-6}), haloalquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), arilo y **Het**;

y

en las que cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de

5

i) halo, oxo, tioxo, alquenilo (C_{2-6}), haloalquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6})-, -OH, -Oalquilo (C_{1-6}), -Ohaloalquilo (C_{1-6}), -SH, -Salquilo (C_{1-6}), -SOalquilo (C_{1-6}), -SO₂alquilo (C_{1-6}), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHalquilo (C_{1-4}), -C(=O)-N(alquilo (C_{1-4}))₂, -C(=O)-arilo, -C(=O)-**Het**, NH₂, -NHalquilo (C_{1-6}) y -N(alquilo (C_{1-6}))₂;

10

ii) alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido con -OH, -O-haloalquilo (C_{1-6}) o -O-alquilo (C_{1-6}); y

iii) arilo o **Het**, donde cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C_{1-6}) o COOH; y

15

c) -N(\mathbf{R}^9) \mathbf{R}^{10} , -C(=O)-N(\mathbf{R}^9) \mathbf{R}^{10} , -O-C(=O)-N(\mathbf{R}^9) \mathbf{R}^{10} , -SO₂-N(\mathbf{R}^9) \mathbf{R}^{10} , -alquileno (C_{1-6})-N(\mathbf{R}^9) \mathbf{R}^{10} , -alquileno (C_{1-6})-C(=O)-N(\mathbf{R}^9) \mathbf{R}^{10} , -alquileno (C_{1-6})-O-C(=O)-N(\mathbf{R}^9) \mathbf{R}^{10} o -alquileno (C_{1-6})-SO₂-N(\mathbf{R}^9) \mathbf{R}^{10} , en las que

\mathbf{R}^9 en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo (C_{1-6}) y cicloalquilo (C_{3-7}); y

\mathbf{R}^{10} en cada caso se selecciona independientemente de \mathbf{R}^{11} , -alquilen(C₁₋₆)- \mathbf{R}^{11} , -SO₂- \mathbf{R}^{11} , -C(=O)- \mathbf{R}^{11} , -C(=O) \mathbf{OR}^{11} y -C(=O)N(\mathbf{R}^9) \mathbf{R}^{11} ; en las que \mathbf{R}^{11} y \mathbf{R}^9 son como se ha definido antes;

20 \mathbf{R}^6 se selecciona de:

a) alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{2-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), nitro, ciano, arilo y **Het**;

b) -C(=O)- \mathbf{R}^{11} , -C(=O)-O- \mathbf{R}^{11} , -O- \mathbf{R}^{11} , -S- \mathbf{R}^{11} , -SO- \mathbf{R}^{11} , -SO₂- \mathbf{R}^{11} , -alquileno (C_{1-6})- \mathbf{R}^{11} , -alquileno (C_{1-6})-C(=O)- \mathbf{R}^{11} , -alquileno (C_{1-6})-C(=O)-O- \mathbf{R}^{11} , -alquileno (C_{1-6})-O- \mathbf{R}^{11} , -alquileno (C_{1-6})-S- \mathbf{R}^{11} , -alquileno (C_{1-6})-SO- \mathbf{R}^{11} o -alquileno (C_{1-6})-SO₂- \mathbf{R}^{11} ;

25

en las que \mathbf{R}^{11} en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), halógenoalquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), arilo y **Het**;

y

c) -N(\mathbf{R}^9) \mathbf{R}^{10} , -C(=O)-N(\mathbf{R}^9) \mathbf{R}^{10} , -O-C(=O)-N(\mathbf{R}^9) \mathbf{R}^{10} , -SO₂-N(\mathbf{R}^9) \mathbf{R}^{10} , -alquileno (C_{1-6})-N(\mathbf{R}^9) \mathbf{R}^{10} , -alquileno (C_{1-6})-C(=O)-N(\mathbf{R}^9) \mathbf{R}^{10} , -alquileno (C_{1-6})-O-C(=O)-N(\mathbf{R}^9) \mathbf{R}^{10} o -alquileno (C_{1-6})-SO₂-N(\mathbf{R}^9) \mathbf{R}^{10} , en las que

30

\mathbf{R}^9 en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo (C_{1-6}) y cicloalquilo (C_{3-7}); y

\mathbf{R}^{10} en cada caso se selecciona independientemente de \mathbf{R}^{11} , -alquilen(C₁₋₆)- \mathbf{R}^{11} , -SO₂- \mathbf{R}^{11} , -C(=O)- \mathbf{R}^{11} , -C(=O) \mathbf{OR}^{11} y -C(=O)N(\mathbf{R}^9) \mathbf{R}^{11} ; en las que \mathbf{R}^{11} y \mathbf{R}^9 son como se han definido anteriormente;

35

estando cada uno de arilo y **Het** opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de

i) halo, oxo, tioxo, alquenilo (C_{2-6}), haloalquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6})-, -OH, -Oalquilo (C_{1-6}), -Ohaloalquilo (C_{1-6}), -SH, -Salquilo (C_{1-6}), -SOalquilo (C_{1-6}), -NH₂, -NHalquilo (C_{1-6}) y -N(alquilo (C_{1-6}))₂;

40

ii) alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido con -OH, -O-haloalquilo (C_{1-6}) o -O-alquilo (C_{1-6}); y

iii) arilo o **Het**, donde cada uno de arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C_{1-6}) o COOH; y

45

\mathbf{R}^6 también puede ser H, halo, alquilo (C_{1-6}) o haloalquilo (C_{1-6}) cuando al menos uno de \mathbf{R}^5 o \mathbf{R}^8 es distinto de H o cuando \mathbf{R}^7 es distinto de H, halo, alquilo (C_{1-6}) o haloalquilo (C_{1-6}), o cuando \mathbf{R}^2 es distinto de H, alquilo (C_{1-6}) o -O-alquilo (C_{1-6});

\mathbf{R}^7 se selecciona de:

a) alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{2-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), nitro, ciano, arilo y **Het**;

b) $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)-O-R^{11}$, $-O-R^{11}$, $-S-R^{11}$, $-SO-R^{11}$, $-SO_2-R^{11}$, -alquieno (C_{1-6})- R^{11} , -alquieno (C_{1-6})- $C(=O)-R^{11}$, -alquieno (C_{1-6})- $C(=O)-O-R^{11}$, -alquieno (C_{1-6})- $O-R^{11}$, -alquieno (C_{1-6})- $S-R^{11}$, -alquieno (C_{1-6})- $SO-R^{11}$ o -alquieno (C_{1-6})- SO_2-R^{11} ;

5 en las que R^{11} en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{2-6}), haloalquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), arilo y **Het**;

y

c) $-N(R^9)R^{10}$, $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-SO_2-N(R^9)R^{10}$, -alquieno (C_{1-6})- $N(R^9)R^{10}$, -alquieno (C_{1-6})- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$, -alquieno (C_{1-6})- $O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ o -alquieno (C_{1-6})- $SO_2-N(R^9)R^{10}$, en las que

10 R^9 en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo (C_{1-6}) y cicloalquilo (C_{3-7}); y

R^{10} en cada caso se selecciona independientemente de R^{11} , -alquieno (C_{1-6})- R^{11} , $-SO_2-R^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ y $-C(=O)N(R^9)R^{11}$; en las que R^{11} y R^9 son como se ha definido antes;

estando cada uno del arilo y **Het** opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de

15 i) halo, oxo, tioxo, alquenilo (C_{2-6}), haloalquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}), -OH, -Oalquilo (C_{1-6}), -Ohaloalquilo (C_{1-6}), -SH, -Salquilo (C_{1-6}), -SOalquilo (C_{1-6}), -SO₂alquilo (C_{1-6}), -NH₂, -NHalquilo (C_{1-6}) y -N(alquilo (C_{1-6}))₂;

ii) alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido con -OH, -O-haloalquilo (C_{1-6}) o -O-alquilo (C_{1-6}); y

20 iii) arilo o **Het**, donde cada uno de arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C_{1-6}) o COOH; y

R^7 también puede ser H, halo, alquilo (C_{1-6}) o haloalquilo (C_{1-6}) cuando al menos uno de R^5 o R^8 es distinto de H o cuando R^6 es distinto de H, halo, alquilo (C_{1-6}) o haloalquilo (C_{1-6}), o cuando R^2 es distinto de H, alquilo (C_{1-6}) o -O-alquilo (C_{1-6}); o R^5 y R^6 , junto con el C al que están unidos, y R^7 , junto con el C al que están unidos, o R^7 y R^8 , junto con el C al que están unidos, pueden estar enlazados para formar un carbociclo de 5 ó 6 miembros o un heterociclo de 4 a 7 miembros que, opcionalmente, contiene además 1 a 3 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de N, O y S, en el que cada heteroárbomo S puede existir, independientemente y en los casos en los que sea posible, en un estado oxidado, de modo que es unido adicionalmente a uno o dos átomos de oxígeno para formar los grupos SO o SO₂; estando el carbociclo o heterociclo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), haloalquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), -OH, -Oalquilo (C_{1-6}), -SH, -Salquilo (C_{1-6}), -NH₂, -NHalquilo (C_{1-6}) y -N(alquilo (C_{1-6}))₂;

30 R^3 es alquilo (C_{1-6}), haloalquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{2-6}), cicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}), aril-alquilo (C_{1-6}), **Het**-alquilo (C_{1-6}) o -Y-R³¹, y el enlace **c** es un enlace sencillo; o

R^3 es alquilideno (C_{1-6}) y el enlace **c** es un doble enlace;

35 en la que **Y** es O o S y R^{31} es alquilo (C_{1-6}), haloalquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{2-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), arilo, cicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}), aril-alquilo (C_{1-6}) o **Het**-alquilo (C_{1-6});

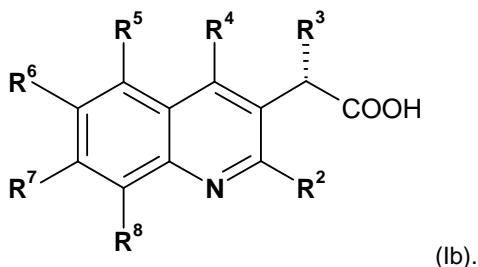
en la que cada uno del alquilideno (C_{1-6}), alquilo (C_{1-6}), haloalquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{2-6}), cicloalquil (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}), aril-alquilo (C_{1-6}), **Het**-alquilo (C_{1-6}) e -Y-R³¹ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de alquilo (C_{1-6}), halo, ciano, oxo y -Oalquilo (C_{1-6});

40 R^4 es arilo o **Het**, estando cada uno del arilo y **Het** opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), haloalquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), -OH, -Oalquilo (C_{1-6}), -SH, -Salquilo (C_{1-6}), -NH₂, -NHalquilo (C_{1-6}) y -N(alquilo (C_{1-6}))₂; estando el alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido con hidroxilo, -Oalquilo (C_{1-6}), ciano u oxo;

45 en la que **Het** es un heterociclo de 4 a 7 miembros saturado, insaturado o aromático que tiene de 1 a 4 heteroátomos, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre O, N y S, o un heteropolímero de 7 a 14 miembros, saturado, insaturado o aromático que tiene, siempre que sea posible, de 1 a 5 heteroátomos, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre O, N y S; en el que cada heteroárbomo de N, independientemente y cuando sea posible, puede existir en un estado oxidado de modo que además está unido a un átomo de oxígeno para formar un grupo N-óxido y en el que cada heteroárbomo de S, independientemente y cuando sea posible, existe en un estado oxidado de modo que está además unido a uno o dos átomos de oxígeno para formar los grupos SO o SO₂;

50 o una de sus sales.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se definen en la reivindicación 1.

5 3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² se selecciona de H, alquilo (C₁₋₆) o -Oalquilo (C₁₋₆) cuando uno de R⁵ o R⁸ es distinto de H o cuando uno de R⁶ o R⁷ es distinto de H, halo, alquilo (C₁₋₆) o haloalquilo (C₁₋₆).

10 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ se selecciona de -Oalquilo (C₁₋₆), -O-haloalquilo (C₁₋₆), -Oalquenilo (C₂₋₆), -Oalquinilo (C₂₋₆) o -O-cicloalquilo (C₃₋₇);

en el que cada uno del -Oalquilo (C₁₋₆) y -O-cicloalquilo (C₃₋₇) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de alquilo (C₁₋₃), ciano, oxo y -Oalquilo (C₁₋₆); y

el enlace c es un enlace sencillo.

15 5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ se selecciona de fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, alquilo (C₁₋₄) y haloalquilo (C₁₋₄).

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es Het opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo y alquilo (C₁₋₆);

20 en el que el Het es un heterociclo de 5 ó 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de N, O y S; o el Het es un heteropolíciclo de 9 ó 10 miembros con 1 a 3 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de N, O y S.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁵ es H, halo, alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆) u -Oalquilo (C₁₋₆).

25 8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁶ es H cuando al menos uno de R⁵ o R⁸ es distinto de H o cuando R⁷ es distinto de H, halo, alquilo (C₁₋₆) o haloalquilo (C₁₋₆) o cuando R² es distinto de H, alquilo (C₁₋₆) o -O-alquilo (C₁₋₆).

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁷ se selecciona entre:

30 a) alquenilo (C₂₋₆), ciclocloalquilo (C₃₋₇), nitro, ciano, arilo y Het;

b) -alquieno (C₁₋₆)-R¹¹,

en el que R¹¹ en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), alquinilo (C₂₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo y Het; y

c) -N(R⁹)R¹⁰, -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, en los que

35 R⁹ en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo (C₁₋₆) y cicloalquilo (C₃₋₇); y

R¹⁰ en cada caso se selecciona independientemente de R¹¹, -alquieno (C₁₋₆)-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹; en las que R¹¹ y R⁹ son como se han definido anteriormente;

en el que cada uno de arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de

5 i) halo, oxo, tioxo, alquenilo (C₂₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆)-, -OH, -Oalquilo (C₁₋₆), -Ohaloalquilo (C₁₋₆), -SH, -Salquilo (C₁₋₆), -SOalquilo (C₁₋₆), -SO₂alquilo (C₁₋₆), -NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆) y -N(alquilo (C₁₋₆))₂;

10 ii) alquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido con -OH, -O-haloalquilo (C₁₋₆) o -O-alquilo (C₁₋₆); y

15 iii) arilo o **Het**, estando cada uno de los grupos arilo y **Het** opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C₁₋₆) o COOH;

R⁷ también puede ser H, halo, alquilo (C₁₋₆) o haloalquilo (C₁₋₆) cuando al menos uno de **R**⁵ o **R**⁸ es distinto de H o cuando **R**⁶ es distinto de H, halo, alquilo (C₁₋₆) o haloalquilo (C₁₋₆), o cuando **R**² es distinto de H, alquilo (C₁₋₆) o -O-alquilo (C₁₋₆).

10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que **R**⁷ es H cuando al menos uno de **R**⁵ o **R**⁸ es distinto de H o cuando **R**⁶ es distinto de H, halo, alquilo (C₁₋₆) o haloalquilo (C₁₋₆) o cuando **R**² es distinto de H, alquilo (C₁₋₆) o -O-alquilo (C₁₋₆).

15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que **R**⁸ se selecciona de:

20 a) F, Cl, Br; y

25 b) H, alquilo (C₁₋₃), -O-haloalquilo (C₁₋₃), fenilo y **Het**, -alquileno (C₁₋₃)-fenilo, -alquileno (C₁₋₃)-**Het**;

en el que cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de

30 i) oxo, tioxo, -Oalquilo (C₁₋₆), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NHalquilo (C₁₋₄), -C(=O)-N(alquilo (C₁₋₄))₂, -C(=O)-arilo, -C(=O)-**Het**; y

35 ii) alquilo (C₁₋₆).

12. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma de un medicamento.

13. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

30 uno o varios vehículos farmacéuticamente aceptables.

14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, que comprende al menos otro agente antiviral.

15. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una infección por VIH en un mamífero que

35 tiene la infección o riesgo de tener la infección.